(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

DIE VACCINEIMMUNITÄT.

Eine kritische und experimentelle Studie.

HABILITATIONSSCHRIFT

zur

Erlangung der Venia legendi

einer

Hohen medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Dr. med. Karl Süpfle,
approb. und staatsärztlich geprüfter Arzt,
I. Assistent am Hygienischen Institut.

München.
Druck von R. Oldenbourg.
1908.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

DIE VACCINEIMMUNITÄT.

Eine kritische und experimentelle Studie.

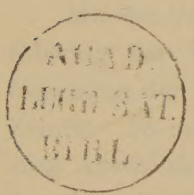
HABILITATIONSSCHRIFT

zur

Erlangung der Venia legendi

einer

Hohen medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.



vorgelegt von

Dr. med. Karl Süpfle,
approb. und staatsärztlich geprüfter Arzt,
I. Assistent am Hygienischen Institut.

München.
Druck von R. Oldenbourg.
1908.

Utrecht.
Druck von E. Ohlenbusch.
1865.

Die Schutzpockenimpfung, das klassische Vorbild unserer modernen Immunisierungsbestrebungen, ist auf dem Boden der Empirie erwachsen. Und empirisch, wie sie entstanden, ist die Schutzpockenimpfung lange Zeit auch geblieben.

Für die öffentliche Gesundheitspflege war es das wichtigste Erfordernis, dafs die Vaccination vor allem in praktischer Beziehung ausgebaut wurde. Technik der Schutzpockenimpfung und Methodik der Lymphegewinnung standen daher zunächst im Mittelpunkt des Interesses.

Mit der Vervollkommnung der praktisch-hygienischen Durchführung der Schutzpockenimpfung hielt die theoretische Erforschung der Vaccineimmunität begreiflicherweise nicht gleichen Schritt. Je mehr aber die Technik des Vaccinationsverfahrens zum Abschlufs kam, desto reger wurde auch das Interesse an der theoretischen Klarlegung dieser Immunitätsvorgänge.

Gerade in den letzten Jahren ist die Vaccineimmunität mehr und mehr Gegenstand eifriger theoretischer Experimentalstudien geworden.

Empfänglichkeit der Versuchstiere für Variola und Vaccine.

Die ersten Tierversuche mit Pocken wurden an unseren Haustieren vorgenommen, an Pferden, Schafen, besonders an Kühen und Kälbern. Diese experimentellen Untersuchungen

führten in mancher Richtung zu grundlegenden Ergebnissen — ich erinnere nur an die denkwürdigen Versuche von Fischer[1]), der durch Verimpfung von Blatternmaterial auf Kälber und nachfolgende Übertragung auf sein Enkelkind die Identität von Variola und Vaccine einwandfrei beweisen konnte.

Aus naheliegenden Gründen suchte man aber nach handlicheren Versuchstieren. Die neueren Studien haben in dem Affen (Makakus, Rhesus, Orang-Utan usw.) eine sehr vaccineempfängliche Tierart ausfindig gemacht [Neisser[2]), Kraus u. Volk[3]), v. Prowazek[4]), Brinckerhoff u. Tyzzer[5]) u. v. a.]. Auch mit Variola ist der Affe infizierbar, wie wir aus den Untersuchungen von Eilerts de Haan[6]), Roger und Weil[7]), Copeman[8]), Magrath und Brinckerhoff[9]) u. a. wissen. Solche Studien in gröfserem Mafsstabe vorzunehmen, ist natürlich nur in der Heimat der Affen selbst leicht durchführbar.

Für unsere Verhältnisse war es daher wünschenswert, ein bequemeres Versuchstier zur Verfügung zu haben. Ein solches

---

1) Fischer, Über Variola und Vaccine und Züchtung der Variola-Vaccine-Lymphe. Karlsruhe 1892.

2) Neisser A., Versuche zur Übertragung der Syphilis auf Affen. Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 1.

3) Kraus R. und Volk R., Studien über Immunität gegen Variolavaccine. Experimentelle Begründung einer subkutanen Schutzimpfung mittels verdünnter Vaccine. Sitzungsber. d. Kais. Akademie d. Wissensch. in Wien. Mathem.-naturwiss. Klasse, Bd. CXVII, Abt. III, Mai 1907.

4) v. Prowazek S., Untersuchungen über die Vaccine III. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte, Bd. XXVI, S. 54, 1907.

5) Brinckerhoff W. R. and Tyzzer E. E., Studies upon experimental variola and vaccinia in Quadrumana. The Philippine journal of science. I. 1906, S. 211. Ref. in Hyg. Rundschau 1907, S. 612.

6) Eilerts de Haan, Vaccine et rétrovaccine à Batavia. Ann. de l'Inst. Pasteur 1896, S. 169.

7) Roger P. et Weil É., Inoculation de la vaccine et de la variole au singe. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1902, S. 1271. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. 33, S. 41.

8) Copeman M., The inter-relationship of Variola and Vaccinia. Zentralbl. f. Bakt., Ref. 1903, Bd. 32, S. 705.

9) Magrath G. B. and Brinckerhoff W. R., On experimental Variola in the Monkey. Studies on the Pathology and on the etiology of Variola and of Vaccinia. Boston 1904, S. 230.

besitzen wir nun glücklicherweise in dem Kaninchen. Bei der prinzipiellen Wichtigkeit dieser Tatsache mufs ich, zumal meine eigenen Untersuchungen das Kaninchen zum Versuchstier haben, auf die Frage der Vaccine-Empfänglichkeit des Kaninchens etwas ausführlicher eingehen.

Eine spontane Erkrankung der Kaninchen an Variola oder Vaccine scheint nicht vorzukommen. Zwar wurde das Auftreten der Pocken beim Kaninchen von Huperts beschrieben, ist aber sonst noch von niemand beobachtet worden [Windisch[1])]; auf jeden Fall haben die sog. »Hasenpocken« nach Bollinger[2]) mit Variola absolut nichts zu tun. Dagegen ist das Kaninchen für eine Impfung mit Vaccine empfänglich, wie dies zuerst Gailleton im Jahre 1889 und später Bard und Leclerc 1891 nachgewiesen haben. Seit dann Guarnieri im Jahre 1892 gezeigt hatte, dafs sich die mit Vaccinelymphe geimpfte Kaninchencornea ganz besonders zum Studium seines Cytoryctes eignet, ist es das Kaninchen, das in der grofsen Reihe der nun folgenden Untersuchungen über die Vaccinekörperchen[3]) fast ausschliefslich das Versuchstier für Vaccinestudien darstellt. Im Jahre 1898 überzeugte sich Hückel[4]), dafs das Kaninchen auch auf Impfungen an den Nüstern und der behaarten Haut mit Bildung kleiner Pusteln reagierte und »dafs sich mit schützenden Eigenschaften begabte Vaccine von einem Kaninchen auf das andere fortpflanzen läfst«. Es dauerte nicht lange, da tauchte auch die Frage der praktischen Verwertbarkeit des Kaninchens zur Lymphegewinnung auf. Galmette und Guérin[5]), denen wir die ersten grundlegenden Untersuchungen in dieser Richtung

---

1) Windisch, Über Kaninchenkrankheiten. Hyg. Rundschau 1905, S. 211.

2) Bollinger, Über Menschen und Tierpocken, über den Ursprung der Kuhpocken und über intrauterine Vaccination. Volkmanns Vorträge. 116, S. 1034.

3) Süpfle K., Beiträge zur Kenntnis der Vaccinekörperchen. Heidelberg. C. Winter 1905.

4) Hückel A., Die Vaccinekörperchen. Jena, G. Fischer 1898, S. 21.

5) Calmette et Guérin, Recherches sur la Vaccine expérimentale. Ann. de l'Institut Pasteur 1901, S. 161.

verdanken, arbeiteten die geeignetste Methode der kutanen Impfung aus, um deren Verfeinerung sich namentlich Voigt[1]) und L. Pfeiffer[2]) verdient gemacht haben.

Darnach bedient man sich am zweckmäfsigsten folgender Impfungsmethoden: Auf dem Rücken des Kaninchens wird eine gröfsere oder kleinere Fläche geseift und rasiert. Auf diese frisch rasierten Stellen kann die Lymphe bereits eingestrichen werden, ohne dafs weitere Skarifikationen gesetzt werden. Durch das Rasieren wird nämlich die oberste Schicht der Epidermis entfernt (die rasierte Fläche fühlt sich klebrig an), so dafs Eingangspforten für das Kontagium geschaffen sind. Noch bessere Resultate erhält man allerdings, wenn man die enthaarte Fläche noch mit Sandpapier abreibt und wundschabt, oder, wie auch Bonhoff[3]) empfiehlt, mit Kaliseife wäscht, die Seife mit warmem Wasser entfernt und trocknet. Statt die Rückenhaut zu rasieren, kann man auch, da die Haare ziemlich lose sitzen, die zu impfende Hautpartie einfach kahl rupfen. Neuerdings empfiehlt Balla[4]) chemische Depilationsmittel (Schwefelnatrium); die Impfung soll auf den so depilierten Flächen ganz besonders schön gedeihen.

Ich habe von diesen verschiedenen Methoden bei meinen Untersuchungen je nach Umständen Gebrauch gemacht. Als Enthaarungsmittel chemischer Natur benutzte ich mit bestem Erfolg das Calciumhydrosulfid. Man schneidet über der zu impfenden Fläche vorteilhaft zunächst mit der Schere die Haare möglichst kurz ab und bestreicht dann die Stelle mit dem dickflüssigen Brei des mit Wasser versetzten Calciumhydrosulfid. Nach etwa 10 Minuten läfst sich durch Abstreichen der inzwischen trocken gewordenen Masse (mittels eines Objektträgers) ein gleichmäfsig schön depiliertes Impffeld gewinnen. Wenn man dann

---

1) Voigt, Über die Brauchbarkeit der Lapine. Hyg. Rundschau 1905, S. 217.

2) Pfeiffer L., Hyg. Rundschau 1906, S. 1406.

3) Bonhoff, Über Lapine. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 391.

4) Balla J. R., Notes upon experiments with vaccine lymph. Brit. med. journ. 1906, II, S. 1119. Ref. in Hyg. Rundschau 1907, S. 1227.

nach gründlichem Waschen und Trocknen die Haut noch mit Sandpapier reibt, so erzielt man in der Tat eine auffallend schöne Entwicklung der Vaccine. Als besonderen Vorteil erwähne ich die Schnelligkeit dieser Methode bei Massenimpfungen.

Als Effekt der Impfung zeigt sich nach zwei bis drei Tagen eine mehr oder weniger konfluierende Eruption kleiner, in günstigen Fällen an Lymphe sehr reichen Pusteln, deren Eintrocknung bereits am 4. Tage beginnt, um etwa nach 13 Tagen zur völligen Abborkung zu kommen, ohne dafs wesentliche Narben zurückbleiben. Nicht immer entwickeln sich allerdings so typische Impfpusteln, wie sie Calmette und Guérin beschreiben, meist bilden sich nach den Erfahrungen Voigts, Bonhoffs u. a., Erfahrungen, die sich mit meinen eigenen decken, bis zum 4. Tage nur Papeln geringer Gröfse, die an ihrer Spitze allmählich eine trockene Borke bilden, niemals beträchtlichere Gröfse erreichen und keine Spur von Nabelung zeigen; manchmal kommt es lediglich zur Entwicklung einer dünnen, festsitzenden, glasharten Kruste. Der verschiedene Ausfall der vaccinalen Eruption beim Kaninchen scheint aufser von der Virulenz der verimpften Kalbslymphe vom Alter der Kaninchen abzuhängen: nach Voigts Beobachtungen, die ich durchaus bestätigen kann, entwickelt sich die Vaccine an den jüngeren, mit noch sehr zarter Haut ausgestatteten Tieren besonders schön. Einzelne Tiere verhalten sich nach übereinstimmenden Erfahrungen refraktär gegen die Vaccine. Am empfänglichsten sind Albinos, die sich daher vorzüglich zur Impfung eignen.

Zagari[1]) hatte angegeben, dafs kutane Impfungen auf Kaninchen Temperatursteigerungen von 0,5—0,8° während mehrerer Tage verursachten. Auch ich beobachtete bei meinen Versuchen, dafs nach ausgiebiger kutaner Vaccination die Körperwärme der Kaninchen steigt; gelegentlich trat eine Temperaturerhöhung um 1,5° (40,3° C) ein. Bekanntlich reagieren aber kleine Tiere, besonders Kaninchen, mit relativ grofsen Tempe-

1) Zagari G., Alcune ricerche sperimentali sulla sieroterapia antivajolosa. L'ufficiale sanitario 1897. Ref. in Zentralbl. f. Bakt., Bd. 22, S. 246.

raturausschlägen auf verschiedene Eingriffe, schon auf psychische Alterationen hin, sogar während der Prozedur des Messens selbst, so dafs sich sehr schwer ein wirkliches Bild von einer tatsächlich auf Fieber beruhenden Temperatursteigerung gewinnen läfst. Obwohl ich über eine gröfsere Reihe fortlaufender Temperaturmessungen verfüge, konnte ich mich, unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse, nicht von einer Gesetzmäfsigkeit im Temperaturverlauf überzeugen und nehme daher von der Wiedergabe meiner Temperaturkurven ganz Abstand.

Auch nach intravenösen Injektionen sah ich die Temperatur, sogar oft recht erheblich in die Höhe gehen, einerlei ob es sich um virulente oder um durch Erwärmen inaktivierte Lymphe handelte; hier wird also die Lymphe lediglich als Injektion fremden Eiweifses gewirkt haben. Dagegen konnte ich nach subkutaner Injektion keine augenfälligen Temperaturveränderungen konstatieren.

Der von den Kaninchen gewonnene Impfstoff, für den sich der Name Lapine eingebürgert hat [Chalybäus[1]) würde als etymologisch korrekter »Leporine« vorziehen], erweist sich im allgemeinen als sehr wirksam und ist bereits — so z. B. in Hamburg — zur regulären Impfung benutzt worden.

Nicht nur für Vaccine, sondern auch für Variola ist das Kaninchen empfänglich, wie wir durch Voigt wissen. Interessant ist dabei, dafs die Variola humana bei den Kaninchen durchaus keine stärkeren, eher mildere Erscheinungen hervorruft, als die Vaccine der Kälber. Das praktisch äufserst wichtige Ergebnis dieser Untersuchungen von Voigt liegt darin, dafs wir in dem Kaninchen einen bisher unbekannten, viel bequemeren Zwischenwirt für die Variolavaccine haben, als in dem Affen oder dem Kalb.

Aus allen diesen Beobachtungen geht zweifellos hervor, dafs man berechtigt ist, das Kaninchen als Versuchstier für Vaccinestudien zu benutzen. Man darf selbstverständlich die Ergebnisse solcher Untersuchungen nun nicht ohne weiteres in allen Einzelheiten bindend für die Vaccine beim Menschen übertragen, wie

1) Chalybäus, Hygien. Rundschau 1905, S. 217.

ja überhaupt die Erfahrung gezeigt hat, einen wie grofsen Einflufs die Passage durch ein bestimmtes Tier auf die Variabilität des Pockenerregers in nosologischer Hinsicht ausübt; gewisse prinzipielle Aufschlüsse aber wird man von dem Studium der Vaccine bei Kaninchen sehr wohl erwarten dürfen und bei verständiger kritischer Verwertung auch wenigstens gewisse Rückschlüsse auf die Vaccine beim Menschen ziehen können.

Verhalten des Virus im Organismus.

Für das Zustandekommen der Immunität ist die Frage von grofsem theoretischem Interesse, wie sich das Antigen im Organismus verhält. Kreist das lokal applizierte Vaccinevirus im Körper des infizierten Organismus oder nicht? Dieses äufserst interessante Thema ist gerade in den letzten Jahren Gegenstand heftiger Kontroversen gewesen, nachdem Siegel mit seinen bekannten Befunden von angeblichen Vaccineprotozoen in die Öffentlichkeit getreten war. Es liegt daher zur Beantwortung dieser Frage ein sehr reichhaltiges Material vor, das allerdings einer besonders kritischen Musterung bedarf.

Die Anschauung vieler Autoren, dafs das Vaccinekontagium in den allgemeinen Kreislauf übergehe und in gesetzmäfsiger Zeit nach der Impfung im Organismus zirkuliere, stützte sich auf folgende Beobachtungen: Reiter[1]) hatte, wie er im Jahre 1872 mitteilte, mit dem Blut eines vor acht Tagen vaccinierten Kindes dadurch eine Impfpustel erzeugen können, dafs er längere Zeit mit dem Blut getränkte Charpie auf eine Vesikatorstelle befestigte; mit dem Inhalt eines Vesikators von frisch geimpften Kindern war dagegen durch Impfung kein Resultat zu erzielen. Auch Übertragungsversuche von Pfeiffer[2]) mit Blut von geimpften Kindern und Kälbern auf gröfsere Kontaktflächen hatten positiven Erfolg. Frosch[3]) berichtete, dafs der Vaccinekeim inner-

1) Reiter, Studien über Ansteckungsfähigkeit des Kuhpockenstoffes. Ärztl. Intelligenzbl., IV, 1872.

2) Pfeiffer L, Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena 1895.

3) Frosch P., Bericht der Kommission zur Prüfung der Impfstofffrage. Berlin, J. Springer 1896.

halb einer bestimmten Zeit nach der Impfung im Körper kreise, und zwar immerhin in solcher Menge, dafs man fast mit jedem Organe Impfpusteln erzeugen könne. Vanselow und Freyer hatten mit Milz-, Leber-, Drüsen-Saft, sowie Knochenmark geimpfter Kälber positiven Impferfolg gehabt. Beim Affen fand Neisser[1]) eine Durchseuchung des Organismus mit Vaccineerregern; noch am 15. Tage nach der Impfung konnte er aus Knochenmark mit positivem Ergebnis abimpfen. Für das Kaninchen hatte schon 1905 Siegel[2]) die Angabe gemacht, er habe mit dem Filtrat von Organsaft und Blut eines vor einigen Tagen geimpften Tieres unter drei Versuchen einmal Guarnierische Körperchen in der Cornea erzeugen können; nachdem später von v. Wasielewski[3]) eine ähnliche Beobachtung kurz mitgeteilt worden war, berichtete auch Aldershoff[4]) in seiner Dissertation, es sei ihm gelungen, mit Nierensaft geimpfter Kaninchen die charakteristischen Zellveränderungen in der Cornea hervorzurufen.

Diesen positiven Impferfolgen steht eine grofse Reihe negativer Ergebnisse gegenüber. In der älteren Literatur finde ich die Ansicht von Hiller[5]) niedergelegt, der es bestreitet, dafs sich das Vaccinevirus im Blut Vaccinierter befinde. Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Paschen[6]), der 1899 und 1900 über negative Impfungen mit Saft von Milz, Bronchial-, Mediastinal- und Supramanualdrüsen berichten konnte: unter allen Kautelen waren auf dem Schlachthof Stücke von

1) Neisser, a. a. O.

2) Siegel, J., Untersuchungen über die Ätiologie der Pocken und der Maul- und Klauenseuche. Aus dem Anhang zu den Abhandl. d. Königl. Preufs. Akad. d. Wissensch., Berlin 1905.

3) v. Wasielewski Th., Über die Technik des Guarnierischen Impfexperimentes und seine Verwendung zum Nachweis von Vaccineerregern in den innern Organen von Impftieren. Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1189.

4) Aldershoff H., Vaccinelichaampjes. Diss. Groningen-Utrecht 1906. Ref. in Hyg. Rundschau 1907, S. 1358.

5) Hiller A., Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1886. Nr. 20/21. Zit. nach L. Pfeiffer, Die Vaccination.

6) Paschen E., Was wissen wir über den Vaccineerreger? München. med. Wochenschr. 1906, S. 2391.

Milz und Drüsen in sterile Petrischalen gelegt, in der Impfanstalt mit sterilen Messern zerschnitten, dann verrieben und in grofsen Kontaktflächen auf das Kalb gebracht worden; auch die Corneaimpfung verlief negativ.

Mit einem Aufgebot von grofsem Tiermaterial kamen dann Calmette und Guérin[1]), v. Prowazek[2]), Haaland[3]), Hauser[4]), Jürgens[5]), Mühlens und Hartmann[6]), Nobl[7]), Ohly[8]) zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dafs jedenfalls beim Kaninchen ein Kreisen der Vaccineerreger nicht stattfindet. Von diesen Experimenten mufs ich allerdings alle die Versuche ausscheiden, bei denen die Infektion der Kaninchen lediglich durch corneale Impfung geschah. Wie ich nämlich im nächsten Abschnitte ausführen werde, nimmt jedenfalls beim Kaninchen die rein corneale Vaccination eine Sonderstellung in der Reihe der Infektionsmethoden ein; es entsteht keine allgemeine Immunität, es handelt sich bei cornealen Impfungen um einen rein lokalen Prozefs, so dafs eine eventuelle Durchseuchung des Organismus bei dieser Infektionsart überhaupt ausgeschlossen ist. In um so merkwürdigerem Licht erscheinen dann allerdings die positiven Ergebnisse Siegels und seiner Anhänger. Von den erwähnten Autoren haben aber fast alle auch eine

1) Calmette et Guérin, a. a. O.

2) v. Prowazek S., Untersuchungen über die Vaccine. I. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. 22, 1905, S. 534; II. Bd. 23, 1906, S. 525; III. Bd. 26, 1907, S. 54.

3) Haaland M., Über Lungenveränderungen nach intrapulmonaler Injektion von Vaccinelymphe nebst Bemerkungen über den behaupteten Nachweis des Vaccinevirus in den inneren Organen. S. A. aus Med. Klinik 1905, Nr. 42.

4) Hauser H., Untersuchungen über den Vaccineerreger. Diss. Freiburg 1905.

5) Jürgens, Die diagnostische Bedeutung der Variolakörperchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905, S. 308.

6) Mühlens P. u. Hartmann M., Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zentralbl. f. Bakt., XLI, S. 41, 203, 338, 435.

7) Nobl, Beiträge zur Vaccineimmunität. Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 658.

8) Ohly A., Über die Lebensfähigkeit des Vaccine-Virus im Kaninchenkörper. Diss. Marburg 1906.

gröfsere Zahl von Versuchen mit kutaner, muköser (Haaland) und subkutaner Vaccineinfektion angestellt, so dafs trotzdem das Ergebnis für einwandfrei sichergestellt gelten mufs: Das Vaccinevirus kreist — jedenfalls beim Kaninchen — nach lokaler Insertion nicht im Organismus.

Auch beim Affen konnte Halberstädter, wie v. Prowazek berichtet, nach subkutaner Vaccineinfektion keine Generalisation nachweisen.

Zur Ergänzung der bisherigen Untersuchungsmethoden dieser Autoren bin ich der prinzipiell so wichtigen Frage in einer Reihe von eigenen Experimenten näher getreten.

Meinen Untersuchungen lag folgende Versuchsanordnung zugrunde: Kaninchen wurden auf einer rasierten oder — auf mechanischem bzw. chemischem Wege — depilierten gröfseren Hautfläche mit virulenter animaler Lymphe[1]) geimpft. Nach 24, 2, 3 — 10 × 24 Stunden wurden eine oder mehrere Hautstellen rasiert und mit Sandpapier energisch wund geschabt. Es handelte sich also um dieselbe Methode, die Calmette und Guérin bei intravenöser Injektion zu dem Zweck anwandten, um eine Provokation des Vaccinevirus hervorzurufen. Während ich nun, in Bestätigung des Calmette-Guérinschen Versuches, nach intravenöser Injektion innerhalb der ersten 24 Stunden mit dieser Methode eine vaccinale Eruption erzeugen konnte, gelang es mir zu keiner Zeit, nach kutaner Vorimpfung ein solches Resultat zu erzielen. Da wir wissen, wie ausgesprochen die Tendenz des Vaccineerregers ist, sich auf Epithelflächen anzusiedeln, war ich berechtigt, anzunehmen, dafs sich durch Setzung von ausgiebigen Epithelläsionen das eventuell im Blut kreisende Virus zur Demonstration bringen lassen mufste.

In einer anderen Reihe von Versuchen geschah die Vaccination durch subkutane Injektion: auch hiernach fand ich

---

1) Herrn Obermedizinalrat Dr. Hauser, Vorstand der Grofsh. Bad. Impfanstalt Karlsruhe, der mir in bereitwilligster Weise wiederholt Lymphe in grofser Quantität übermittelt hat, bin ich für die liebenswürdige Überlassung des Materiales zu gröfstem Dank verpflichtet.

niemals eine Pusteleruption, wenn ich nach 1—10 × 24 Stunden Hautflächen rasierte.

Meine Versuche führen also zu dem Ergebnis, dafs der lokal inserierte Vaccineerreger beim Kaninchen nicht in den allgemeinen Kreislauf übergeht.

Auf welcher Seite liegt nun die Wahrheit? Zugunsten der Generalisation des Vaccinevirus könnte man geltend machen, es sei schon a priori wahrscheinlich, dafs der Nachweis etwa im Blut zirkulierenden Kontagiums mit Schwierigkeiten verbunden ist, wie man ja auch bei zahlreichen anderen Krankheiten — ich erinnere nur an die Wut, die Syphilis, manche bakteriellen Septikämien — den Erreger im kreisenden Blut nicht leicht feststellen kann, bzw. noch nicht hat feststellen können, da er oft nur quantitativ gering im Blute verteilt ist. Dazu kommt, dafs wir bei Vaccine weder über morphologische noch kulturelle (Anreicherungs-) Methoden verfügen, sondern lediglich auf den Ausfall des Impfexperimentes auf der Haut oder Cornea unserer Versuchstiere angewiesen sind. Man könnte also sagen, dafs in dieser Frage nur positive Ergebnisse etwas beweisen, die negativen dagegen, wie so oft, deswegen zahlreicher sind, weil der positive Nachweis schwerer zu führen ist und vielleicht von vorläufig noch unbekannten und unberechenbaren Glücksumständen abhängig ist. Gegen diese Auffassung darf man anderseits wohl nicht mit Unrecht zu bedenken geben, dafs die Gefahr nicht ganz fern liegt, bei Vaccinestudien deswegen ein positives Resultat zu erzielen, weil das, bekanntlich ja noch bei so sehr erheblicher Verdünnung wirksame und auch gegen Austrocknung sehr widerstandsfähige, Vaccinevirus durch Manipulationen, Instrumente, Gefäfse, Stallutensilien usw. sich gelegentlich in die Versuchs- und Beobachtungstechnik eingeschlichen hatte.

Aber ich will jetzt einmal von solchen Zufälligkeiten abstrahieren, obwohl ich deren Möglichkeit keineswegs für ausgeschlossen halte. Vielleicht bringt uns eine theoretische Überlegung einige Klarheit in dieses Dilemma.

Bekanntlich steht heute fest, dafs Vaccine nur eine durch Tierpassage abgeschwächte Varietät der Variola humana ist (Fischer-Karlsruhe, Haccius, Freyer, Voigt u. v. a.). Bei der Variola humana ist es nun ein logisches Postulat, dafs eine Generalisation des Erregers eintritt. Anders kann die allgemeine Eruption von Pusteln, von denen jede das Virus reproduziert, gar nicht irgendwie befriedigend erklärt werden, als dafs der Pockenerreger von der — allerdings hypothetischen Pfeifferschen — Protopustel aus auf dem Wege der Blutbahn an die verschiedenen Hautstellen — mit Ausnahme der gefäfslosen Cornea [Pfeiffer[1])] — sowie an das Kind im Uterus gelangt. Ganz dasselbe gilt von der alten Variolisation, die ja bekanntlich auch zuerst eine lokale Pustel und dann allgemeine Generalisation im Gefolge hatte. Auch in einer Reihe von Tierversuchen gelang es, mit Blut [Roger und Weil[2]) bei Affen, Roger[3]) bei Kaninchen], mit Knochenmark, Lunge, Hoden von Pockenkranken [Monti[4]) auf der Kaninchencornea] mit positivem Erfolg weiter zu impfen, während andere Versuche negativ oder zweideutig ausfielen [Magrath und Brinckerhoff[5])].

Wenn es also nicht bezweifelt werden kann, dafs der Variolaerreger von der kutanen Primärinsertion aus in den allgemeinen Kreislauf übergeht, was schiene näherliegend, als die Folgerung, auch die Varietät des Pockenvirus, der Vaccineerreger, werde analoge Lebensbedingungen zeigen und demnach nicht allein auf der Haut, sondern auch im Blut anzutreffen sein?

Dieser Gedankengang, dessen Konsequenzen Siegel[6]) in der Tat zieht, führt meiner Überzeugung nach zu einem Trug-

1) Pfeiffer L., Zeitschr. f. Hyg. 1903, Bd. 43, S. 426.

2) Roger et Weil, l. c.

3) Roger, Les maladies infectueuses, 1902, zit. nach Siegel, Zentralbl. f. Bakt, Bd. 42.

4) Monti, Sull' etiologia del vaiolo e sulle localizzazioni del virus vaioloso. Atti dell' XI. Congresso med. intern. Roma 1894. V. II.

5) Magrath and Brinckerhoff, Journ. of. med. research. 1904.

6) Siegel J., Zur Kritik der bisherigen Cytorrhyctes-Arbeiten. Zentralblatt f. Bakt., Bd. 42, 1906, S. 128, 225, 321.

schlufs! Vergegenwärtigen wir uns, welchen wesentlichen Vorzug gegenüber der Inokulation — die doch immerhin eine nicht zu unterschätzende, bei kunstgerechter Ausführung für die damalige Zeit recht wertvolle individuelle Schutzmafsregel gegen die spontanen Pocken war — die Jennersche Vaccination bedeutete. Gerade das Lokalisiertbleiben der Vaccinepustel, gerade die fehlende Allgemeineruption, deren Auftreten bei der Variolisation weniger das Individuum, als die ungeblatterte Umgebung, und zwar oft recht erheblich, gefährdete — das war das Neue und Bedeutungsvolle der Kuhpockenimpfung.

Nun ist es sicher eine sehr naheliegende und plausible Hypothese, wenn man das Wesentliche des Abschwächungsvorganges der Variola zur Vaccine darin erblickt, dafs die Vermehrungsintensität des Erregers infolge der Passage durch den Kalbskörper herabgesetzt wird, bei gleichbleibender Kraft, als Antigen zu wirken. Auch v. Pirquet[1]) fufst auf dieser Voraussetzung: »Das vaccinale Virus regt die Antikörperbildung in ähnlicher Weise an wie das variolöse, vermehrt sich aber nicht so schnell«. In der Regel wird nach meiner Ansicht (v. Pirquet baut diese Hypothese anders aus) frühzeitig genug die Immunkörperbildung quantitativ und qualitativ ausreichen, um eine Generalisierung der lokal inserierten Vaccineerreger unmöglich zu machen. Ganz im Einklang mit dieser Hypothese stehen die klinischen Beobachtungen, dafs die Vaccinepustel lokal bleibt; während die Variola sehr oft von der schwangeren Mutter auf das Kind im Uterus übergeht, ist eine solche intrauterine Übertragung bei der Vaccine unbekannt. Ganz ausnahmsweise und wahrscheinlich noch viel seltener, als behauptet wird, kommt allerdings auch bei Vaccinierten ein generalisiertes Exanthem vor, der sog. »Rash« [Voigt[2])]. Wenn man diese Erscheinung überhaupt als sekundäre Effloreszenzen auffassen will, eine Anschauung, die keineswegs allgemein geteilt wird, so kann man

1) v. Pirquet, Klinische Studien über Vaccination u. vaccinale Allergie. Leipzig u. Wien, Franz Deuticke. 1907. S. 184.

2) Voigt L., Was ist als generalisierte Vaccine zu bezeichnen? Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1876.

mit v. Pirquet dieses Exanthem, das nie infektiösen Inhalt produziert (L. Pfeiffer, Voigt, v. Pirquet), im Sinne der ausgeführten Hypothese sehr ungezwungen erklären: es tritt eben ausnahmsweise eine zeitliche Verschiebung der Vorgänge der Kontagiumsvermehrung und der Antikörperproduktion auf, mit dem Effekt, dafs eine Generalisation der Erreger doch erfolgt, der aber die genügende Immunkörperbildung auf dem Fufse nachfolgt, so dafs die Effloreszenzen sich als steril erweisen.

Auf der Grundlage solcher Hypothesen scheint es sehr plausibel, dafs je nach der verschiedenartigen Vaccinedisposition der Tierspezies, und unter dieser eventuell des Individuums, der Variola-Vaccineerreger bald mehr, bald weniger zur Generalisation führen kann. Dafs die Verschiedenheit der Tierart auch einen verschiedenen Verlauf der Variola-Vaccine bedingt, sehen wir z. B. bei der Variola der Affen. Der Affe reagiert gewöhnlich weniger ernst auf Infektion mit Variolavirus als der Mensch, oftmals erfolgt überhaupt kein allgemeines Exanthem (Copeman); kommt es zu einer allgemeinen Pusteleruption, so verläuft der Prozefs in schnellerer Weise wie die Variola inoculata des Menschen (Brinckerhoff und Tyzzer). Anderseits affiziert die Vaccine die Affencornea stärker als die Variola. Höhere und niedere Affen verhalten sich verschieden gegenüber der Variola-Vaccine. Auch aus den Variola-Umzüchtungsversuchen wissen wir ja, dafs es das erste Mal gerade der Tierkörper (Kalb, Kaninchen) ist, der durch seine Fähigkeit, rasch Antikörper zu bilden, zunächst für seinen eigenen Organismus die Generalisation des Variolavirus verhindert. Die anderseits dadurch für das Virus resultierende Abschwächung geht bekanntlich nur schrittweise vor sich, wie die Erfahrungen mit der ersten Generation frisch umgezüchteter Variola-Vaccine gelehrt haben: nicht allein die Lokalwirkung ist sehr heftig, auch eine Generaleruption kann auftreten, die sogar noch kontagiös sein kann (Huguenin[1]). Wir erblicken also das wesentliche Moment der dauernden Ab-

1) Huguenin G., »Pocken« in Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie. IV. S. 339. Wiesbaden. J. F. Bergmann 1899.

schwächung der Variola zur Vaccine in dem Kennzeichen, dafs eine Generalisation des Erregers nicht mehr stattfindet.

Wir gelangen so zu dem Schlufs, dafs die lokale Insertion des Vaccinevirus, im Gegensatz zu der Varietät des Pockenkontagiums, beim Menschen und den bis jetzt benutzten Versuchstieren in der Regel nur eine lokale Manifestation und Reproduktion des Erregers zur Folge hat. Die bisherigen experimentellen Beobachtungen einer Generalisation der Vaccine müssen durch Zufälligkeiten, besondere Virulenz des Impfstoffes oder Eigentümlichkeiten der individuellen Disposition der Versuchstiere erklärt werden.

Die Vaccineimmunität der Versuchstiere.

Nach dem Herkommen der Impfpraxis ist man gewohnt, als Gradmesser für die erreichte Immunität das Fehlschlagen einer zweiten Impfung zu betrachten. Wenn dieses Dogma auch, wie wir später sehen werden, wenigstens in relativer Beziehung einer gewissen Einschränkung bedarf, so hat es jedenfalls für die erste Zeit nach der Impfung volle Gültigkeit.

Wie verhält es sich nun von diesem Gesichtspunkt aus mit der Immunität unserer Versuchstiere? Hier tritt uns beim Kaninchen scheinbar ein paradoxes Verhalten entgegen: Kaninchen, denen das eine Auge mit Erfolg geimpft wurde, kann man in einem Zeitraum von mehreren Stunden bis zu zwei Monaten immer das andere Auge oder eine beliebige Stelle der Haut in positivem Sinne vaccinieren. Ebenso lassen sich Kaninchen, die kutan, subkutan, intravenös oder intraperitoneal geimpft worden waren, regelmäfsig corneal infizieren. Das einmal geimpfte Auge verhält sich gewöhnlich refraktär, in seltenen Fällen aber reagieren entfernte Stellen, sogar derselben Cornea auf eine Zufuhr des Vaccinevirus (Paschen, v. Prowazek, Jürgens, Haaland, Kraus und Volk).

Dafs die Verhältnisse in der Tat so sind, davon konnte ich mich in eigenen Untersuchungen leicht überzeugen. Da meine Versuche in dieser Richtung lediglich eine Bestätigung früherer

Ergebnisse bringen, teile ich meine Resultate nur ganz summarisch dahin mit, dafs corneal geimpfte Kaninchen eine kutane Impfung regelmäfsig mit typischer Pusteleruption beantworteten, während ausgiebig kutan, subkutan oder intravenös geimpfte Kaninchen für corneale Vaccination empfänglich geblieben sind.

Beim Kaninchen ist, so lautet die naheliegende Schlufsfolgerung, die auch manche Autoren ausgesprochen haben, die Vaccineimmunität rein lokal auf die Impfstelle beschränkt, eine allgemeine Immunität kommt nicht zustande. Eine solche voreilige Folgerung berücksichtigt aber folgende Tatsachen nicht: Kaninchen, die an den Nüstern (Hückel) oder am einen Ohr (v. Prowazek), kutan, subkutan oder intravenös (Calmette und Guérin) oder intratracheal (Haaland) geimpft wurden, sind refraktär gegen eine zweite Impfung an derselben Stelle, am andern Ohr, überhaupt auf der ganzen behaarten Haut.

Diesen Beobachtungen ist allerdings widersprochen worden. Nach Zagari[1]) und Rehns[2]) erreichen die Kaninchen keine wirkliche Immunität; die Revaccination soll beinahe immer gut anschlagen (Rehns), jedoch mit allmählich immer spärlicher werdendem Pustelerfolg (Zagari). Ich kann jedoch eine solche Auffassung nicht teilen. Ich habe alle zu meinen Versuchen benutzten Kaninchen teils einmal, teils mehrmals revacciniert. Die Kaninchen waren kutan, subkutan oder intravenös vacciniert worden. Nachimpfungen am 6. Tage nach der Erstimpfung gaben nur noch eine angedeutete Reaktion ohne Reproduktion virulenter Lymphe. Nach dem 7.—8. Tage hafteten solche Impfungen nicht mehr. Alle Revaccinationen, die zwischen dem 12.—20. Tage nach der Erstinsertion vorgenommen wurden, blieben regelmäfsig völlig erfolglos. Dabei war es ganz einerlei, ob die Wiederimpfung mit dem gleichen Impfstoff, oder einem andersartigen geschah — in allen Fällen trat lediglich eine einfache Wundreaktion auf, die sich in nichts von sonst gleich behandelten, aber unbeimpften Kontrollstellen unterschied. Im

1) Zagari G., Ref. in Zentralbl. f. Bakt., Bd. 22, S. 246.

2) Rehns, Contribution à l'étude de l'immunité vaccinale. Compt. rend. de la soc. de Biol., 1902, p. 378.

Gegensatz dazu ist bei so vorbehandelten Tieren eine corneale Impfung stets von positivem Erfolg begleitet.

Meine Untersuchungen führen also, im Einklang mit Hückel, v. Prowazek, Calmette und Guérin, Haaland, zu dem Ergebnis, dafs das einmal kutan, subkutan oder intravenös vaccinierte Kaninchen immun wird — dagegen bleibt die Cornea empfänglich.

Auch beim Kaninchen tritt also die a priori zu erwartende allgemeine Immunität ein, eine Immunität, die nur die Cornea frei läfst. Dieses auffällige Verhalten ist bereits mehrfach konstatiert worden, ohne dafs bis jetzt eine Erklärung dafür versucht wurde. Hier ist nach meiner Auffassung gar keine andere Deutung möglich, als dafs die Cornea, bzw. das Auge beim Kaninchen in der Wechselwirkung der Immunitätsvorgänge eine interessante Sonderstellung einnimmt, die sich angesichts der anatomischen und ernährungsphysiologischen Eigentümlichkeiten des Auges unschwer begreifen läfst.

Für diese Frage sehr lehrreich sind die Untersuchungen von Sweet[1]) und von Wessely[2]). Sweet fand, dafs das normale Kammerwasser des Kaninchenauges völlig komplementfrei ist. Nach dem Ablassen des Humor aqueus füllt sich nun die vordere Kammer wieder mit einer Flüssigkeit, welche nunmehr beträchtliche Komplementmengen enthält, ohne allerdings das Blutserum in dieser Beziehung zu erreichen. Mit der Zeit nimmt dann die komplettierende Fähigkeit des Humor aqueus wieder ab, um etwa nach zwölf Stunden vollkommen verschwunden zu sein. Wessely konnte feststellen, dafs bei Kaninchen, die gegen Typhus immunisiert waren, das Kammerwasser keine neugebildeten Agglutinine enthielt; ebenso fanden sich bei mit Rinderblut immunisierten Tieren im Kammerwasser keine Hämolysine. Ganz entsprechend und, soviel ich sehe, unab-

1) Sweet, J. E., A study of an hemolytic complement found in the serum of the rabbit. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903, S. 208.

2) Wessely K., Experimentelles über subkonjunktivale Injektionen. Deutsch. med. Wochenschr., 1903, S. 120, 136.

hängig von Wessely, kam v. Prowazek[1]) zu dem Ergebnis, dafs das Kammerwasser vaccinierter Kaninchen auf aktive Lymphe nicht virulizid wirkt; ebenso inaktiviert das Blutserum corneal geimpfter Kaninchen die Lymphe nicht.

Ich habe Versuche darüber angestellt, ob sich die eingetretene Immunität des Organismus dadurch auch der Cornea mitteilen läfst, dafs man künstlich den Eintritt von Blutserum in die vordere Kammer bewirkt. Ich ging so vor, dafs ich bei kutan oder subkutan immunisierten Kaninchen am 12.—15. Tage nach der Infektion — zu einer Zeit also, zu der das Blutserum seine höchste virulizide Kraft zu entfalten pflegt — das Kammerwasser abfliefsen liefs. Sobald die vordere Kammer wieder einen gewissen Füllungsgrad erreicht hatte, wurde die Cornea des so behandelten Auges mit virulenter Vaccine geimpft. Hierbei zeigte sich nun, dafs der Erfolg der Impfung vollkommen unbeeinflufst blieb: die Cornea war völlig empfänglich geblieben. Es steht dieses Resultat im Einklang zu dem Versuchsergebnis v. Prowazeks, dafs auch das Kammerwasser der immunen Cornea selbst Lymphe nicht zu inaktivieren vermag.

Im Lichte dieser Untersuchungen hat die bleibende Empfänglichkeit der Cornea bei sonst immunen Tieren, anderseits die Unmöglichkeit, durch corneale Infektion Allgemeinimmunität zu erzeugen, nichts Auffälliges mehr.

In diesem Zusammenhang besonders interessant sind die Feststellungen von Kraus und Volk[2]), dafs sich nach Infektion der Conjunktiva des unteren Augenlides eines Auges, nach Ablauf der Reaktion, weder die Cornea derselben Seite, noch auch die Haut infizieren liefs, wohl aber die Cornea des anderen Auges. Auch für dieses scheinbar paradoxe Verhalten geben uns die schönen Untersuchungen von Wessely die Erklärung. Wenn Wessely subkonjunktivale Kochsalzinjektionen bei Tieren

1) v. Prowazek, Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt 1907, Bd. 26, S. 54.

2) Kraus H. u. Volk R., Weitere Studien über Immunität bei Syphilis und bei der Vaccination gegen Variola. Wiener klin. Wochenschrift 1906, S. 621.

vornahm, die Antikörper im Serum hatten, so erfolgte deren Übertritt in die vordere Augenkammer. Ebenso wie Kochsalzinjektionen wirkt jeder andere Reiz als lokales Reizmittel, mit dem Effekt, dafs reflektorisch das benachbarte Gefäfsgebiet des Ciliarkörpers zur Hyperämie gebracht wird: die Durchlässigkeit der Ciliargefäfse für Bestandteile des Blutserums wird erhöht, so dafs Bluteiweifs in der vorderen Augenkammer erscheint. Einen analogen Reiz übten nun Kraus und Volk dadurch aus, dafs sie konjunktival impften; auch im Gefolge des konjunktivalen Vaccineprozesses müssen die Gefäfse des Ciliarkörpers durchlässig werden; damit ist aber auch den die Immunität auslösenden Antigenen des Vaccinevirus der Eintritt in das Auge ermöglicht, so dafs hier ebenfalls eine Antikörperbildung erzeugt wird.

Ich glaube nun, dafs die corneale Immunität nicht gemeinschaftlich mit der Immunität des Gesamtorganismus erworben wird, sondern dafs beides zwei getrennte, parallel nebeneinander verlaufende Prozesse sind. Es hatte sich ja gezeigt, dafs die Ermöglichung des Zutritts von fertigem Blutserum-Immunkörper an die Cornea keine Immunität der Cornea bedingt. Ich stelle mir daher vor, dafs bei der Versuchsanordnung von Kraus und Volk nicht der Übergang von Antikörpern die Immunität — passiv — verleiht, sondern dafs als Antigen wirkende Substanzen des Vaccinevirus in die vordere Kammer und damit an das corneale Zellgebiet gelangen und so eine — aktive — Immunität der Cornea zustande kommt.

Diese Überlegungen machen es uns verständlich, dafs die Infektion der einen Conjunktiva einmal — wie jede Haut- oder Schleimhautimpfung — Immunität der gesamten Hautoberfläche setzt, anderseits durch lokale Änderung der Durchtrittsverhältnisse vom Blutserum zum Kammerwasser, dieses eine Auge, nicht aber das andere, immun macht.

Übrigens scheint sich der Mensch in dieser Beziehung ähnlich wie das Kaninchen zu verhalten. Bekanntlich kommen ja durch unglückliche Zufälle oder Autoinokulation seitens des Impflings Vaccineerkrankungen des Auges zur Beobachtung, die

gelegentlich primär oder sekundär sich in der Hornhaut abspielen. Wie nun aus der Literaturzusammenstellung dieser, glücklicherweise nur selten vorkommenden, Vaccineerkrankungen in der Dissertation von Gelhausen[1]) hervorgeht, setzt hierbei nicht selten die eigentliche vaccinale Keratitis [Keratitis profunda postvaccinolosa oder Keratitis disciformis (Schirmer)] erst zu einer Zeit ein, wenn infolge der vorausgegangenen Hautimpfung, bzw. der eventuell vorausgegangenen primären vaccinalen Liderkrankung — der man in solchen Fällen doch wohl die Rolle der immunisierenden Hautpustel zuschreiben darf — erfahrungsgemäfs sonst bereits Immunität besteht, zu einer Zeit also, zu der kutane Nachimpfungen nicht mehr haften. Ich erinnere ferner an den traurigen Fall, in dem ein Arzt sich beim Aufbrechen eines Impfröhrchens durch hinwegspringende Glassplitter die Hornhaut verletzte [Döhler[2])], wobei der schwere Krankheitsverlauf mit Enukleation des Bulbus endigte: auch hier Empfänglichkeit der Cornea bei, soweit man wenigstens vermuten darf, Immunität der Haut. Wenn auch solche vereinzelte Vorkommnisse noch keine allgemeinen Schlufsfolgerungen gestatten und weitere exakte Beobachtungen in dieser Richtung nötig sind, so schienen sie mir doch in diesem Zusammenhang eine interessante Analogie zu bieten.

Ganz gleiche Ergebnisse wie beim Kaninchen haben Kraus und Volk auch an der Cornea von Affen erhalten; doch zeigte sich nach subkutaner Injektion, wenn auch nicht konstant, eine rudimentäre, gelegentlich auch völlige Immunität der Cornea. Auch nach Prowazek ist jedenfalls bei Makakus cynomolgus die lokale Immunität des Auges nicht immer deutlich ausgesprochen; man kann zwar einen Monat nach einer cornealen Vaccineimpfung noch mit Erfolg den Arm vaccinieren, aber nicht umgekehrt. Bei ihren Studien über die Affenvariola fanden Brinckerhoff und Tyzzer, dafs Variolainokulation in die

1) Gelhausen, Über Vaccineerkrankungen des Auges. Dissertation. Leipzig 1904.

2) Döhler O., Über Vaccineinfektion des Auges. Dissertation. Breslau 1906.

Cornea des Affenauges denselben Effekt hatte wie kutane Infektion; bei beiden Impfmethoden entwickelte sich der Allgemeinausschlag nach ungefähr derselben Zeit. Auch beim Kalb scheinen die Verhältnisse anders wie beim Kaninchen zu liegen. So berichten wenigstens Straus, Chambon und Ménard[1]), dafs Corneavaccination eines schon früher durch Hautimpfung immun gewordenen Kalbes negativ ausfiel, und umgekehrt, dafs es ihnen gelang, durch Hornhautimpfung Kälber zu immunisieren, allerdings langsamer als von der Haut aus.

Ich kann hier auf diese höchst interessanten Beziehungen zwischen Immunität des Auges und des Gesamtorganismus nicht weiter eingehen, ein Gebiet, das jedenfalls noch einer eingehenden experimentellen Klarlegung wert ist.

Die Vaccineimmunität des Menschen.

Als willkommene und notwendige Ergänzung der Tierexperimente stehen uns die empirischen Erfahrungen am Menschen zu Gebote, die uns Aufschlufs über Art und Dauer der Vakzineimmunität gewähren.

Hier interessiert uns zunächst die Frage: wann stellt sich der schützende Effekt der Impfung ein?

Das zeitliche Auftreten der Immunität nach Setzung der Vaccineinsertion kann man an dem Erfolg studieren, den Sukzessivimpfungen bewirken. Solche Versuche sind schon vor langer Vergangenheit angestellt worden und in jüngster Zeit mehrfach wiederholt worden. Dabei ergab sich, dafs die nachfolgende Impfung um so erfolgloser bleibt, je später sie gesetzt wird; die eintretenden Reaktionen werden immer geringgradiger, bis schliefslich jeder vaccinale Effekt ausbleibt. Nur Nobl[2])

---

1) Straus, Chambon et Ménard, Recherches expérimentales sur la vaccine chez le veau. La Semaine méd. 1890, Nr. 57. Ref. im Zentralblatt f. Bakt., Bd. 9, S. 516.

2) Nobl G., Beiträge zur Vaccineimmunität. Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 658.

hat dieser vielfach konstatierten Erfahrung widersprochen, ohne allerdings bis jetzt Anhänger seiner Auffassung zu finden. Aufser Nobl kommen demnach alle Untersucher zu dem Schlufs, dafs die Immunität nicht mit einem Schlage auftritt, sondern sich allmählich im Lauf mehrerer Tage entwickelt. So verhält es sich nicht nur beim Menschen (L. Pfeiffer, Janson[1]), v. Pirquet), sondern auch beim Affen (Kraus und Volk), wie auch beim Kalb [Risel[2])].

Dagegen schwanken die einzelnen Angaben in der Anzahl der Tage, die die Immunität bis zu ihrer völligen Ausbildung, gekennzeichnet durch absolut reaktionslose Nachimpfung, bedarf. Nach L. Pfeiffer sollte dieser Zeitpunkt beim Menschen auf den 5. Tag, nach späteren Angaben auf den 7.—10. Tag fallen; der spätest beobachtete Termin ist der 10.—11. Tag (Janson, Tanaka[3]), Nobl). Ähnliches gilt für den Affen (Kraus und Volk), während beim Kalb erst der 13. Tag den Höhepunkt bringt (Risel). Diese verschiedenen Ergebnisse wird man, wie auch v. Pirquet meint, wohl so auffassen müssen, dafs das Maximum der Immunität nicht an einen gesetzmäfsigen Termin gebunden ist, sondern von variablen Gröfsen abhängt, von der Virulenz der Lymphe, der Zahl und Gröfse der Impfpusteln und individuellen Schwankungen.

Es ist weiterhin nicht meine Absicht, mich über den Pockenschutz des Vaccinierten im gewöhnlichen Sinne zu verbreiten, etwa Statistiken zu zitieren usw.: die Immunität des Geimpften ist eine feststehende Erfahrungstatsache, über die ich kein Wort zu verlieren brauche. Wenn wir jedoch den Begriff des Pockenschutzes einer wissenschaftlichen Analyse unterziehen, werden wir einige nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch interessante Feinheiten und Unterschiede des Immunitätszustandes feststellen können.

---

1) Janson, Zentralbl. f. Bakt., Bd. 10, S. 40.

2) Risel, Über passive Immunisierung gegen Vaccine. Hyg. Rundschau 1905, S. 220.

3) Tanaka K., Zur Erforschung der Immunität durch die Vaccination. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902, S. 729.

Wir müssen hier einerseits unterscheiden zwischen der Vaccine- und der Variolaimmunität im engeren Sinn, also der Immunität Geimpfter bzw. Geblatterter gegen die erneute gleichartige Infektion mit Kuhpocken bzw. Menschenblattern, anderseits der kreuzweisen Immunwirkung von Vaccine und Variola.

Beginnen wir mit der chronologisch natürlich am längsten bekannten Immunität Geblatterter gegen eine zweite Pockeninfektion, so ist es eine uralte Erkenntnis, dafs nach einmaligem Überstehen der Variola in der Regel lebenslängliche Immunität gegen abermalige spontane Blatternerkrankung besteht. Ausnahmen kommen allerdings vor, ja es gibt sogar Menschen, die nicht nur zwei-, sondern drei- und mehrmals während ihres Lebens an spontaner Variola erkranken (L. Pfeiffer). Ganz anders verhält sich aber der geblatterte Organismus einer späteren Inokulation mit Variola gegenüber. Sowohl nach spontaner Erkrankung an Variola wie nach der künstlichen Variolisation bewirkt die zweite Insertion des Variolavirus, wie die Beobachtungen zurzeit der Inokulation lehren [Literatur bei Kübler[1]) und L. Pfeiffer[2])], nicht selten eine fieberlos verlaufende, lokale Pustel, von der mit Erfolg weiter inokuliert werden konnte. Man hat diese lokale Reaktion, die unserer heutigen Revaccinationspustel analog ist, damals wohl gekannt, aber nicht als positiven Inokulationserfolg aufgefafst, weil man nach Variolisation stets das Auftreten der Allgemeineruption gewohnt war und nur diese als positive Reaktion gelten liefs.

Noch viel häufiger reagiert der Geblatterte oder Inokulierte auf eine spätere Impfung mit Kuhpocken mit positivem Erfolg. Diese Tatsache ist uns nicht nur aus der älteren Literatur überliefert, wir besitzen auch aus unserer Zeit die wertvollen Beobachtungen von L. Voigt[3]). Der erfahrene Hamburger Impfarzt

1) Kübler, Über die Dauer der durch die Schutzpockenimpfung bewirkten Immunität gegen Blattern. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamt XIV. S. 407.

2) Pfeiffer L., Die Vaccination. Tübingen 1884.

3) Voigt L., Impfschutz und Variolavaccine. Deutsche med. Wochenschrift, 1898, S. 512.

konnte diese schönen Studien nach der grofsen Epidemie von 1870—1872 machen, als die damals gepockten Kinder das Wiederimpfungsalter erreichten und im Geleit ihrer einst geimpften 12jährigen Altersgenossen den Weg zur Impfanstalt machen mufsten. Anfangs blieben die Impfungen bei den Blatternnarbigen erfolglos, aber nach 5 Jahren zeigte sich das Erwachen der Empfänglichkeit der Haut für das Kuhpockenkontagium, und nach 10—11 Jahren gab »es gegenüber der vaccinalen Reaktion keinen nennenswerten Unterschied mehr zwischen einst Gepockten und einst Geimpften«.

Nach diesen Feststellungen werden wir uns, wenn wir jetzt die Immunität des einmal Geimpften gegen eine zweite Insertion mit Vaccine betrachten, nicht wundern, dafs eine Revaccination in nicht wenigen Fällen schon sehr bald wieder gelingt. Auf die bekanntlich bei der gesetzlichen Wiederimpfung häufig sehr zahlreichen positiven Impferfolge brauche ich nicht weiter einzugehen und will nur darauf hinweisen, dafs man schon nach anderthalb Jahren eine Revaccination hat gelingen sehen, nicht nur bei den etwas empfänglicheren Negern [Külz[1])], sondern auch bei deutschen Soldaten [Sobotta[2])], dafs es Leute gibt, die sich wiederholt während ihres Lebens, ja die sich alle 2 Jahre mit bestem Erfolg revaccinieren lassen [Paul[3])].

Ganz analog verhält sich der Vaccinierte einer nachfolgenden Variolisation gegenüber. Nach einer Zwischenzeit von 5 Jahren und mehr ist die Bildung einer Lokalblatter die Regel (Brown 1809). Über den Grad der wechselseitigen Empfänglichkeit besitzen wir keine genaueren Zahlenangaben, doch kommen alle Autoren zu dem Schlufs, dafs der Vaccinierte für die Vaccine empfänglicher ist als der Geblatterte oder Inokulierte, wie anderseits ja bekannt ist, dafs der Vaccinierte auch

---

1) Külz, Pockenbekämpfung in Togo. Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene 1905, S. 241. Ref. in Hyg. Rundschau 1906, S. 385.

2) Sobotta, Über die Dauer des Pockenimpfschutzes. Allgem. med. Zentralztg. 1901, Nr. 53. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. 32, S. 407.

3) Paul, Diskussionsbemerkung. Hyg. Rundschau 1903, S. 1153.

für die spontane Variola relativ empfänglicher ist als der Geblatterte oder Inokulierte.

Das Fazit dieser Erfahrungstatsachen ist also, dafs sowohl der Vaccinierte wie der Variolisierte in sehr vielen Fällen nach einigen Jahren jeweils sowohl auf eine Vaccine-, wie auf eine Variolainsertion mit einer lokalen Pustelbildung reagiert. Diese Folgerung steht scheinbar in krassem Widerspruch zu der vielfältigen Erfahrung, dafs der Impfschutz gegen Variola doch fast immer mindestens ungefähr 10 Jahre lang, sehr oft aber viel länger anhält, dafs der Schutzgeimpfte trotz gröfster Ansteckungsgefahr völlig pockenfrei bleibt — im Widerspruch aber auch zu der Erfahrung, dafs der einmal Geblatterte nur höchst selten zum zweitenmal erkrankt!

Im Hinblick auf die Geschichte der Pocken und der Vaccination ist hier logischerweise nur eine, und zwar eine sehr wichtige Schlufsfolgerung möglich: das Wiederauftreten vaccinaler Reaktion ist nicht gleichbedeutend mit dem Erlöschen des Schutzes gegen spontane Pocken. Diese Erkenntnis, auf deren Bedeutung unsere besten Kenner des Impfwesens (Kübler, L. Voigt, L. Pfeiffer u. a.) in den letzten Jahren mehr und mehr hinweisen, wird uns später bei Besprechung der Theorie der Immunität noch einmal beschäftigen. Hier will ich nur auf eine praktische Konsequenz aufmerksam machen: man darf die Zahl der bei der Revaccination positiv reagierenden Impfpflichtigen nicht identifizieren mit der Zahl der, um einen alten Ausdruck zu gebrauchen, »pockenfähigen« Individuen. Für die impfärztliche Praxis, die ja ausschliefslich von immunisatorischen Bestrebungen geleitet wird, bedeutet diese Tatsache einen glücklichen Vorteil: wenn man die Epithelreaktion gegen das Vaccinevirus als Mafsstab für das Bestehen der Variolaimmunität ansieht, dann ist für den Erfolg der sanitätspolizeilichen Tätigkeit eine erhöhte Sicherheit garantiert, weil eben aller Erfahrung nach ein oft sehr erheblicher Rest von Variolaimmunität auch dann noch vorhanden ist, wenn kutane Insertionen bereits wieder haften.

Immunisierung ohne Erzeugung einer Hautpustel.

Seitdem man erkannt hatte, dafs durch Vorgänge, die sich an das äufserlich allein sichtbare Phänomen der lokalen Impfpustel anknüpften, eine Immunität des Gesamtorganismus entstand, lag es nahe, das Schwergewicht des Immunisierungsvorganges auch auf jenes äufsere Moment der Pustelbildung zu legen. Es ist leicht begreiflich, dafs daraus das Dogma entstand, die Pustelbildung sei zur Entstehung der Immunität notwendig.

Heute wissen wir, dafs dieser Glaube ein Irrtum war.

Es ist interessant zu sehen, wie Versuche, auf anderem Wege, als durch Hautinsertion, Immunität zu schaffen, schon vor vielen Jahrzehnten angestellt worden sind, damals aber negative oder zweifelhafte Resultate ergaben, während die wenigen positiven keine besondere Beachtung oder direkten Widerspruch fanden — und dafs erst in den letzten Jahren diese Versuche, und diesmal mit gleichmäfsigem Gelingen, wieder aufgenommen worden sind.

Die Versuche von Senfft[1]) (1872), durch subkutane Injektion Kälber zu immunisieren, schlugen gröfstenteils fehl; die später vorgenommenen Kutanimpfungen hatten mehrmals das Auftreten von Impfpusteln zur Folge. Zu demselben Resultat kamen bei Versuchen an Kälbern Zagari[2]) 1897 und Paul[3]) 1901. Dagegen hatten eine Reihe anderer Forscher mehr Glück. Fröhlich[4]) 1867, Chauveau[5]), 1877 Warlomont[6]) 1882,

1) Senfft A., Mitteilung von Versuchen über den gegenseitigen Ausschlufs von Kuh- und Menschenpocken sowie von Injektionen von Lymphe in das subkutane Zellgewebe und in Venen vom Kalbe. Berlin. klin. Wochenschr. 1872, Nr. 17.

2) Zagari, Alcune ricerche sulla sieroterapia antivaiolosa. Napoli 1897.

3) Paul, Das österreichische Sanitätswesen 1901, Nr. 39—42.

4) Fröhlich, Württemberg. med. Korrespondenzbl. 1867, Nr. 20.

5) Chauveau, Contribution à l'étude de la vaccine originelle. Rech. comparatives sur l'aptitude vaccinogène dans les principales espèces vaccinifères. Paris 1877.

6) Warlomont E., Traité de la vaccine et de la vaccination humaine et animale. Paris 1883.

Béclère, Chambon und Ménard[1]) 1896, Tedeschi[2]) 1901 gelang es, Kälber und Pferde durch subkutane Injektion zu immunisieren. Auch beim Menschen konnte Chauveau auf diese Weise Immunität erzielen, während Tedeschi hier nicht zu einem positiven Resultat kam.

Dafs diese erfolgreichen Ergebnisse in der Tat einwandfrei gewonnen worden sind, lehren die schönen Untersuchungen von Kraus und Volk (1906), die beim Affen durch subkutane Injektion mit Sicherheit und Regelmäfsigkeit Immunität erzeugen konnten. Sie zeigten ferner, dafs auch Injektionen mit bis zu 1 : 1000 verdünnter Lymphe, bei vollkommen reaktionslosem Verlauf, dieselbe Immunität herbeiführten, Untersuchungen, die v. Prowazek und Casagrandi[3]) völlig bestätigen konnten. Weiterhin gelang Nobl[4]) und Knöpfelmacher[5]) der Nachweis, dafs auch beim Menschen die Injektion verdünnter Lymphe Immunität bedingt.

Diese Tatsachen liefern experimentelle Grundlagen für die Richtigkeit des Gedankens, der, bereits 1877 von Raynaud[6]) ausgesprochen, sich besonders in den letzten Jahren wieder, bald mehr, bald weniger entschieden in neueren Untersuchungen zur Erkenntnis durchrang, des Gedankens, dafs die Entwicklung der lokalen Pustel zum Zustandekommen der Immunität nicht notwendig ist. Kraus und Volk konnten dann folgenden schlagenden Beweis für diese Theorie erbringen: Bei kutaner Infektion

1) Béclère, Chambon et Ménard, Études sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant. Annal. de l'Inst. Pasteur 1896, p. 1. Ref. in Hyg. Rundschau, VI, 1896, S. 310.

2) Tedeschi V., La immunizzazione del vaccino e del vajuolo. Trieste 1901. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. 31, S. 349.

3) Casagrandi O., Sul conferimento dell'immunità antivaccinale con pus vaccinico filtrata attraverso le Berkefeld W. introdotto per la via endovenosa e sottocutanea. S. A. aus Annali d'Igiene Sperimentale 1907, IV.

4) Nobl G., Über das Schutzvermögen der subkutanen Vaccineinjektionen. Wiener med. Wochenschr. 1906, Nr. 32.

5) Knöpfelmacher, Versuche über subkutane Injektion von Vaccine. Berliner klin. Wochenschr. 1906, S. 1440.

6) Raynaud M., Étude expérimentale sur le rôle du sang dans la transmission de l'immunité vaccinale. Compt. rend. de l'Acad. des sciences, LXXIV, 1877, S. 453.

eines Affen tritt Immunität ein, auch wenn die Pustelbildung unmöglich gemacht wird durch vorzeitige Excision der Skarifikationsstelle, welche um diese Zeit (3. Tag) blofs beginnende Rötung ohne Infiltration, geschweige denn Pustelbildung, zeigt.

Die Injektionen konzentrierter Lymphe rufen bei den Versuchstieren Infiltrate an der Injektionsstelle hervor, die, seinerzeit schon von Chauveau beobachtet, von Knöpfelmacher wie auch von v. Prowazek mit der Entstehung der Immunität in Zusammenhang gebracht werden. Wufsten wir durch Hückel schon lange, dafs die Guarnierischen Körperchen auch in Bindegewebszellen der Cornea zur Entwicklung kommen, so scheinen diese Erfahrungen mit subkutaner Injektion dafür zu sprechen, dafs das Vaccinevirus aufser seiner exquisiten Affinität zum Deckepithel auch im kollagenen Gewebe der Subentis die glänzendsten Haftbedingungen findet (Nobl).

Während also bei der subkutanen Injektion noch Vorgänge lokaler Natur mitspielen, die an die kutanen Insertionen gewisse Anklänge zu bieten scheinen, gelingt es, Immunität zu erzeugen, ohne dafs irgendeine lokale Veränderung eintritt, ja ohne dafs das Virus nach Verlauf von 24 Stunden noch nachweisbar ist.

Nachdem schon Chauveau für das Pferd, und 1890 Straus, Chambon und Ménard für das Rind hatten nachweisen können, dafs auch nach intravenöser Injektion von Vaccinelymphe Immunität gegen eine spätere Impfung erreicht werden kann, studierten 1901 Calmette und Guérin diese Immunisierungsmethode in klassischen Versuchen am Kaninchen. Wenn Calmette und Guérin Kaninchen intravenös vaccinierten, so entstand keine spontane Pusteleruption, ja der biologische Nachweis des Kontagiums in den inneren Organen gelang zwischen 24 bis 120 Stunden nach der Infektion niemals — und doch erwiesen sich die Tiere am 5. Tage als völlig immun. Ebensowenig haben intrapulmonale Injektionen spezifische vaccinale Veränderungen im Gefolge — und doch entsteht Immunität (Haaland). Dabei konnten Calmette und Guérin durch eine sehr schöne Versuchsanordnung zeigen, dafs das Vaccinevirus nach intravenöser Injektion im Organismus spätestens nach 24 Stunden

zugrunde geht. Wenn nämlich Calmette und Guérin 24 Stunden nach einer intravenösen Injektion eine Hautstelle rasierten oder kahl rupften, so entwickelte sich am dritten Tag auf den depilierten Partien eine vaccinale Pusteleruption; später als 24 Stunden aber gelang dieses Experiment nie.

Überlegen wir uns die Bedeutung dieser interessanten Versuche, so muſs uns der Gedanke kommen, daſs hier die Immunität gar nicht an eine Lebenstätigkeit des Virus geknüpft sein kann, da diese ja schon nach 24 Stunden erloschen ist. Theoretisch muſs es demnach wahrscheinlich sein, daſs überhaupt auch abgetötete Lymphe imstande sein wird, bei direkter Intromission Immunität zu erzeugen. In der Tat liegen gerade aus der allerjüngsten Zeit einige experimentelle Untersuchungen in dieser Richtung mit positivem Resultat vor. Auch hier wieder sehen wir die bemerkenswerte Tatsache, daſs schon in früherer Zeit ähnliche Versuche ausgeführt wurden, aber damals negativ endigten, so daſs der Gedanke nicht weiter verfolgt wurde. Janson war im Jahre 1891 der erste, der sich mit dieser Frage beschäftigte. Er verfuhr folgendermaſsen: Er sterilisierte humanisierte Lymphe sowohl vom 6. wie vom 8.—10. Tage »durch diskontinuierliche Sterilisation einige Tage lang«, überzeugte sich zunächst von ihrer Wirkungslosigkeit auf dem Kinderarm und spritzte sie dann subkutan ungeimpften Kindern ein; 1 bis 7 Tage danach schloſs er eine reguläre kutane Insertion an. In keinem dieser Fälle konnte er Immunität erzielen, doch beobachtete er mehrmals einen beschleunigten — der Revaccination vergleichbaren — Pustelverlauf. Auch Versuche an Kälbern mit sterilisierter Lymphe, die nach 1—3 Tagen vacciniert wurden, ergaben stets positive Nachimpfung. Janson hat leider seine interessanten Versuche nicht dahin ausgedehnt, daſs er die Reinfektion auf einen späteren Tag verlegte. 1901 gelangte auch Tedeschi zu dem Schluſs, daſs eine Immunisierung gegen Vaccine von der Subkutis aus nicht möglich ist.

Im vorigen Jahre kamen nun unabhängig voneinander Kraus und Volk sowie v. Prowazek in derselben Frage zu einem positiven Resultat. Kraus und Volk konnten mit

Lymphe, die durch halbstündiges Erwärmen auf 58° ihrer Vitalität beraubt war, Affen mittels subkutaner Injektion immunisieren. v. Prowazek benutzte Lymphe, die durch Kaninchengalle abgetötet war; wenn er gleiche Mengen Vaccinelymphe und Kaninchengalle 6 Stunden aufeinander einwirken liefs, so gab die Lymphe auf der Kaninchencornea keine Reaktion mehr. Wohl aber war v. Prowazek in der Lage, mit dieser abgetöteten Lymphe 2 Affen auf subkutanem Wege zu immunisieren. Nachimpfungen nach 14 Tagen blieben völlig erfolglos.

Bei der prinzipiellen Wichtigkeit dieser Ergebnisse, die vielleicht auch für unsere praktisch-immunisatorische Tätigkeit auf dem Gebiete des Pockenschutzes eine Bedeutung erlangen können, wollte auch ich jenen Fragen nähertreten und stellte daher eine gröfsere Reihe Untersuchungen in dieser Richtung an.

Ich habe bereits Versuche erwähnt, bei denen ich nach subkutaner und intravenöser Injektion virulenter Lymphe regelmäfsig völlige Immunität gegen spätere kutane Nachimpfungen feststellen konnte. Bei solchen Experimenten mufs natürlich die Injektion so geschehen, dafs die Einstichstelle nicht mit dem Impfstoff in Berührung kommt, weil sich hier sonst eine kutane Impfpustel entwickelt. Nur solche Versuche, bei denen jede lokale vaccinale Reaktion auf der Haut mit Sicherheit ausgeblieben ist, können den einwandfreien Beweis liefern, dafs sich Immunität erzeugen läfst unter Ausschaltung der Pustelbildung.

Besonders interessant war nun die Frage, ob eine ebensolche Immunität beim Kaninchen auch nach Injektion abgetöteter Lymphe eintritt, wie dies andere Autoren für den Affen und das Kalb zeigen konnten. Ich benutzte zu diesen Untersuchungen eine Lymphe gleicher Herkunft, um parallele Versuche mit demselben Impfstoff einerseits in frischem, anderseits in abgetötetem Zustande anstellen zu können. Es handelte sich um eine drei Wochen alte Glyzerinlymphe, die im Verhältnis von 1 : 2 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war. Die Versuchskaninchen wurden in Einzelgelassen gehalten, die noch niemals zu Vaccinestudien gedient hatten.

Da uns von den Bakterien bekannt ist, dafs das immunisierende Vermögen abgetöteter Bakterien mit dem Grade der Erhitzung abnimmt, hielt ich es für rationell, bei meinen Versuchen eine möglichst niedere Temperatur anzuwenden. Ich setzte die erwähnte Lymphe zunächst der Temperatur von 58° eine Stunde lang im Heifsluftkasten aus.

Als ich mit der so behandelten Lymphe bei einem Kaninchen eine kutane Impfung vornahm, die auf einer gröfseren frisch rasierten Rückenfläche mit reichlicher Beschickung geschah, machte ich folgende Beobachtung: Am 2. und 3. Tag nach der Impfung zeigte sich eine äufserst schwache Rötung des Impffeldes, die Hautfläche war dabei ganz glatt, das durch die Schabung mit Sandpapier wund geriebene Epithel hatte sich mit einer einfachen Kruste bedeckt — es schien sich lediglich um eine gewöhnliche Wundreaktion zu handeln. Am 4. und noch deutlicher am 5. Tage jedoch bildeten sich einzelne leicht gerötete, schwach erhabene Knötchen, während auch im Umkreis der Papelchen eine Rötung aufzutreten begann. Diese Erscheinung machte mich stutzig. Ich kratzte daher am 5. Tag die verdächtigen Hautpartien zum Teil ab, zerrieb sie im Mörser unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zu einem dünnflüssigen Brei und impfte mit diesem Material ein Kaninchen corneal mit mehrfacher Stichelung. Gleichzeitig wurde ein anderes Kaninchen mit dem Ausgangsmaterial — Lymphe 1 Stunde bei 58° — corneal geimpft. Am 7. Tage war es nun bei dem kutan geimpften Kaninchen ganz zweifellos, dafs es sich um eine vaccinale Reaktion handelte. Auf der geimpften Fläche fanden sich getrennt stehende, gedellte Pusteln, deren Aussehen ganz eklatant an die menschlichen Impfpusteln erinnerte. Die Ähnlichkeit war besonders grofs, da die Pusteln sämtlich isoliert standen und so eine regelmäfsige Ausbildung hatten erlangen können, während wir ja sonst fast ausschliefslich dem Typus der konfluierenden Pusteleruption auf der Kaninchenhaut begegnen.

Inzwischen hatten die cornealen Impfungen mit dem am 5. Tag nach der Impfung abgekratzten Material in allen Fällen die charakteristischen Erscheinungen der Corneavaccine in aus-

gesprochenster Weise bewirkt. Auch die Hornhautimpfung mit dem Ausgangsmaterial ergab eine positive, aber sehr schwache Reaktion, die allerdings bei genauer Kenntnis der Formen cornealer Vaccine unverkennbar war. Um jede Möglichkeit einer Täuschung oder Zufälligkeit auszuschliefsen, habe ich den Versuch wiederholt; die kutane Impfung mit der bei 58° inaktivierten Lymphe ergab genau das gleiche Resultat.

Dieses Versuchsergebnis ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Einmal sehen wir, dafs eine hochvirulente Lymphe — um eine solche handelte es sich allerdings — nach einstündiger Erwärmung auf 58° nicht völlig ihrer Vitalität beraubt wird. Kraus und Volk hatten bei ihren Versuchen die Lymphe bereits nach $^1/_2$stündiger Erwärmung auf 58° unwirksam auf der Affenhaut gefunden. Vielleicht spielen hier Virulenz, Alter und Herkunft der Lymphe eine Rolle. Jedenfalls möchte ich vorläufig nicht eine bestimmte Temperaturgrenze als für alle Fälle geltend aufstellen, sondern würde es bei ähnlichen Experimenten für richtig halten, in jedem einzelnen Fall immer erst den niedersten Abtötungsgrad der gerade benutzten Lymphe selbst experimentell festzustellen.

Anderseits ist interessant, dafs die immerhin eingetretene Schädigung des Virus in einer Verspätung der Pusteleruption um 3—4 Tage zum Ausdruck kam. Es zeigte sich dabei ferner, dafs nicht nur die corneale, sondern auch die kutane Impfung von Kaninchen ein sehr empfindliches Prüfungsmittel der Virulenz ist.

Endlich geht aus dieser Beobachtung hervor, dafs auch eine Eruption ganz regulärer, isolierter Pusteln beim Kaninchen vorkommt, in diesem Fall augenscheinlich deswegen, weil nur einzelne Keime noch vermehrungsfähig waren. Die gewöhnliche Impfung der rasierten Kaninchenhaut mit Einstreichen unverdünnter impffertiger Glyzerinlymphe ist also zu brüsk, um eine distinkte, regelmäfsige Pustulation erzeugen zu können; daher kommt es, dafs diese förmliche Überschwemmung des Impffeldes mit Vaccineerregern die bekannte konfluierende Eruption der Kaninchenhaut zur Folge hat, eine vaccinale Epithelreaktion,

die begreiflicherweise gelegentlich schon Zweifel an der Spezifität dieses Prozesses hatte aufkommen lassen.

Ich setzte nunmehr Lymphe von derselben Herkunft eine Stunde lang der Temperatur von 60° C im Heifsluftkasten aus. Kutane und corneale Impfungen mit diesem Material blieben durchaus reaktionslos, so dafs ich jetzt sicher war, mit einem völlig abgetöteten Impfstoff zu arbeiten. Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden sämtlich mit diesem Lymphematerial angestellt.

Ich vaccinierte Kaninchen mit der abgetöteten Lymphe durch subkutane oder intravenöse Injektion von $^1/_2$—2 ccm. Nach 10—20 Tagen wurden diese Tiere mit virulenter Lymphe kutan nachgeimpt.

Es zeigte sich hierbei, dafs ein Teil der Kaninchen völlig immun geworden war: Die Kontrollimpfung bewirkte lediglich die Erscheinungen der Wundreaktion. Eine andere Reihe der so behandelten Kaninchen reagierte auf die kutane Insertion mit einer abortiven Reaktion, die bald mehr, bald weniger sich einer regelmäfsigen Pustulation näherte; in manchen Fällen fand dabei auch eine Reproduktion des Erregers statt, wie sich aus der cornealen Probeimpfung der abgekratzten Effloreszenen ergab. Worauf diese Verschiedenheit des immunisatorischen Effektes beruht, kann ich derzeit nicht sagen: Menge des Injektionsmateriales und Zeit der Nachimpfung schienen dabei ohne Einfluſs zu sein.

Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, dafs es möglich ist, vorläufig allerdings nicht regelmäfsig mit völligem Erfolg, Kaninchen durch abgetötete Lymphe zu immunisieren.

Diese Tatsache, dafs Immunisierung auch mit abgetötetem Vaccinevirus gelingt, ist vom theoretischen Standpunkt sehr interessant. Wufsten wir bereits lange, dafs auch durch Injektion abgetöteter Bakterien die Entstehung bakterizider Immunkörper veranlafst wird, so sehen wir nun, dafs es sich hier anscheinend um ein ganz allgemeines Gesetz handelt, das auch für die — allen bisherigen Kenntnissen und Erwartungen nach — zu den

Protozoen (Chlamydozoen nach v. Prowazek) gehörigen Vaccineerreger Geltung hat.

Auf einem anderen Wege wurde neuerdings in ähnlicher Weise Immunität ohne Übertritt des Kontagiums in das Tier erzielt. De Waele und Sugg[1]) gelang es, Kälber dadurch zu immunisieren, dafs sie ihnen Kollodium-, Schilfrohr- oder Cellulosesäckchen mit geringen Mengen von Lymphe für 3—7 Tage unter die Haut brachten. Ganz neuerdings berichtete Zedda[2]), dafs der Austritt der immunisatorisch wirksamen Körper auch in vitro erfolge. Zedda versenkte mit Lymphe gefüllte Kollodium-Tamburellen in gröfsere Reagenzgläser, die mit normalem Ziegen- oder Hundeserum beschickt waren. Nach 10—15tägigem Aufenthalt bei 37° wurden die mit Impfpulpa angefüllten Röhrchen herausgenommen und das Serum subkutan oder intravenös Hunden injiziert: auch hierbei trat nach den Beobachtungen von Zedda Immunität gegen kutane Vaccination ein.

Zu dieser ganz neuen Frage, ob als Antigen wirkende Körper des Vaccinevirus durch Kollodiummembranen diffundieren, wollte auch ich einen Beitrag liefern. Ich wählte zu diesem Zwecke Zellulosesäckchen, die ich aus der Fabrik von Leune in Paris bezog. Diese Säckchen aus Zellulose hat De Waele neuerdings an Stelle der Metschnikoffschen Kollodiumsäckchen bei zahlreichen Bakterien und Giften zur Dialyse innerhalb des Tierkörpers benutzt.

Die Zellulosesäckchen wurden in der im Institut Pasteur üblichen Montierung auf Glasröhrchen im Autoklaven sterilisiert, auf ihre völlige Unversehrtheit geprüft, sodann mit 2—3 ccm Kalbslymphe beschickt und in weite Reagenzgläser, die mit Kaninchenserum, Meerschweinchenserum oder physiologischer Kochsalzlösung angefüllt waren, eingetaucht. Die Proben blieben 10—12 Tage teils bei 37°, teils im Kühlraum; das Serum, bzw.

---

1) De Waele H. und Sugg E., Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 39, S. 46, 142.

2) Zedda M., Sostanze preventive contro l'infezione vaccinica ottenute in vitro col metodo dell'incubazione nei tamburelli di collodion immersi in siero sterile. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. XL, S. 773.

die physiologische Kochsalzlösung, wurde dann Kaninchen subkutan infiziert. 10—12 Tage später fand eine Nachimpfung der Versuchstiere statt.

Von diesen Kaninchen verhielt sich bei der beschriebenen Versuchsanordnung allerdings keines völlig refraktär gegen die kutane Insertion; 50% der Tiere reagierten sogar mit einer typischen Pustulation, so dafs hier keine Immunität eingetreten war. Die andere Hälfte der Versuchstiere zeigte dagegen eine ausgesprochene Beeinflussung, in dem Sinn, dafs es nur zur Bildung einiger weniger Pusteln kam, oder dafs die vaccinale Effloreszenz nach Intensität und Zeitpunkt der Rückbildung und Abschuppung der Epithelreaktion präzipitiert verlief, so dafs nur eine abortive Reaktion zustande kam.

Aus meinen bisherigen Ergebnissen möchte ich schliefsen, dafs in der Tat antigene Körper der Vaccine, allerdings nur sehr schwer, durch Zellulosemembranen dialysieren.

Von demselben Gesichtspunkt aus sind meines Erachtens die ersten Versuche Casagrandis[1]) im Jahre 1903 mit filtrierter Lymphe zu beurteilen. Casagrandi war es nämlich damals gelungen, mit Lymphe, die Chamberland-Kerzen passiert hatte, Hunde durch subkutane Injektion zu immunisieren, obwohl das Filtrat bei kutaner Insertion völlig wirkungslos war. Casagrandi glaubte ursprünglich, mit diesen Versuchen die Filtrierbarkeit des Virus selbst bewiesen zu haben; von einem solchen Resultat konnte man aber erst dann sprechen, wenn man, wie dies bald darauf Casagrandi[2]) selbst, sowie besonders Negri[3]) mittels einer sehr komplizierten Technik tatsächlich erreichten, mit dem Filtrat auch die klassische kutane Reaktion erhält. Insofern sind Casagrandis Versuche vom Jahre 1903 sehr interessant, als auch sie zeigen, dafs man mit Vaccinematerial, das kein aktives Kontagium enthält, immunisieren kann.

1) Casagrandi O., Studii nel vaccino. Riforma med. A. XIX, 1903, Nr. 31. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. 34, S. 350.

2) Casagrandi, Studi sul vaccino. Annali d'Igiene Sper., Vol. 16, S. 115.

3) Negri A., Über Filtration des Vaccinevirus. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 54, 1906, S. 326.

Alle diese neueren Laboratoriumsversuche, die darauf hinausgehen, mit inaktiver Lymphe Immunität zu erzeugen, sind aber nicht nur theoretisch wichtig, sie bringen vielmehr neue Gesichtspunkte, die auch in praktischer Beziehung eine besondere Bedeutung beanspruchen. Kraus und Volk machen mit Recht auf die Tragweite jener Möglichkeit aufmerksam, dafs auch für den Menschen die Schutzimpfung mit abgetöteter Lymphe einst eine Rolle spielt. Vorläufig fehlen uns selbstverständlich über die Dauer und Wirkung dieser Methode noch alle Erfahrungen. Schon aus diesem Grunde wird man sich gegenwärtig noch jedes Urteils enthalten müssen. Aber eine praktisch-impfärztliche Überlegung ist wohl heute schon am Platze. Der Gedanke, die jetzige Impfung durch Kutaninsertion mit virulenter Lymphe zu ersetzen durch die an sich natürlich ganz reaktionslose Methode der subkutanen Injektion verdünnter oder abgetöteter Lymphe — die immunisatorische Gleichwertigkeit beider Methoden vorausgesetzt — wird sich meiner Überzeugung nach wohl niemals in die Allgemeinpraxis umsetzen lassen. Gerade da, wo es am notwendigsten wäre, die gewifs gelegentlich möglichen Gefahren der Vaccination ganz auszuschalten, auf dem Lande, gerade dort wird eine derartige Impfung sich wohl niemals durchführen lassen. Wenn sich noch jetzt, nicht so ganz selten, ein aktiver oder passiver Widerstand gegen die technisch rasche und einfache Impfung durch seichten Schnitt erhebt, so wird zweifellos eine subkutane Injektion auf lebhaftes Widerstreben bestimmter — durch impfgegnerische Propaganda leicht aufreizbarer — Bevölkerungsschichten stofsen. Damit möchte ich jedoch keineswegs jede praktische Konsequenz solcher Immunisierungsmethoden ausschliefsen. Im Gegenteil würde ich es für einen nicht hoch genug anzuschlagenden Vorzug betrachten, wenn uns auf diese Weise die Möglichkeit gegeben wäre, in besonderen Fällen, bei Kränklichkeit und Schwächlichkeit der Impflinge, bei Ekzem mit seinen gefürchteten Komplikationen usw., zumal bei drohender Gefahr der Pockenansteckung, Pockenschutz zu erzeugen ohne jeglich lokale Reaktion und Rückwirkung auf das Allgemeinbefinden. Die Verwirklichung dieses Gedankens wäre

um so erfreulicher, weil dann als Frucht theoretischer Studien der Wunsch in Erfüllung ginge, dafs die experimentelle Erforschung der — scheinbar in praktischer Beziehung abgeschlossenen — Vaccineimmunität auch praktisch verwertbare Erfolge zeitigt.

Antigen und Antikörper.

Wir hatten bisher als Kennzeichen und Resultat des immunisatorischen Effekts ausschliefslich die Erfolglosigkeit einer nachfolgenden Kontrollimpfung ins Auge gefafst. Nach Analogie mit anderen Infektionskrankheiten mufs es nun a priori im höchsten Grade wahrscheinlich sein, dafs als Ausdruck der erreichten Vaccineimmunität auch in vitro demonstrable Antikörper im Serum auftreten.

Wir kommen somit zu der Frage, welche Rolle das Vaccinevirus als Antigen spielt. Als Ausgangsmaterial für solche Versuche dient je nach Gunst der Verhältnisse humanisierte Lymphe, also der — vorzüglich brauchbare, aber leider selten in genügender Menge jederzeit zur Verfügung stehende — klare flüssige Inhalt der menschlichen Vaccinepustel, oder die animale Lymphe in der gebräuchlichen Glyzerinaufschwemmung.

Mikroskopie und Chemie des Vaccinevirus können uns hier natürlich nicht beschäftigen, wohl aber ist uns für serologische Versuche unentbehrlich die Kenntnis der Widerstandsfähigkeit des Vaccinevirus thermischen Einwirkungen gegenüber.

Ich erinnere hier zunächst an die in den Tropen bei praktischer Ausführung des Impfgeschäftes sehr unangenehm empfundene Tatsache, über die auch experimentelle Untersuchungen (Carini) vorliegen, dafs die glyzerinierte Lymphe bei einer Temperatur von 37° in wenigen Tagen, nicht selten schon in fünf Tagen, bestenfalls in wenigen Wochen ihre spezifische Wirkung einbüfst. Höhere Temperaturen töten das Virus naturgemäfs schnell ab; die obere thermische Grenze der Lebensfähigkeit wird etwas verschieden angegeben. Es erlischt die Infektiosität des Kontagiums nach 10—15 Minuten langem Erwärmen auf

65—70° (Janson), sowie nach 15—20 Minuten langer Einwirkung von 59—60° [van Geuns[1]), Carini[2])]. Schon 1877 hatte Carsten das Virus nach 30 Minuten währender Erwärmung auf 53° C steril gefunden. Nach Caroteus und Coert (1878) erlischt die Lebensfähigkeit bereits nach 10 Minuten langer Erwärmung auf 54° C. Power[3]) gibt neuerdings auf Grund umfänglicher Versuche an, dafs die Glyzerinlymphe schon innerhalb 5 Minuten in der Temperatur von 57,5° C unwirksam wird.

Ich selbst fand, wie ich im vorigen Abschnitte auszuführen schon Gelegenheit nahm, erst nach einstündiger Erwärmung auf 60° im Heifsluftkasten völlige Abtötung der von mir verwendeten Lymphe. Die Verschiedenheit dieser Ergebnisse erklärt sich zum Teil wohl daraus, dafs es bekanntlich nicht gleichgültig ist, ob die Erwärmung im Wasserbad oder im Heifsluftkasten vorgenommen wird. Man kann auch daran denken, und es wäre interessant, einmal in der Richtung Untersuchungen anzustellen, ob sich Unterschiede zeigen in dem Sinn, dafs sehr aktive, virulente Lymphe — wie ich sie benutzte — regelmäfsig längerer Zeit bis zu ihrer völligen Abtötung bedarf, als bereits abgelagerte.

Im Gegensatz zu dieser relativen Thermolabilität verhält sich das Virus niedrigen Temperaturen gegenüber sehr stabil. Mehrfaches Frierenlassen und Auftauen bleibt ohne Wirkung, ebenso Aufenthalt bei — 15° C während $1\frac{1}{2}$ Stunden (v. Prowazek), ja einjährige Aufbewahrung bei — 10° C (Power). Unseren Erfahrungen bei den Bakterien entspricht die Mitteilung Powers, dafs eine in zugeschmolzenen Glaskapillaren und in

---

1) van Geuns, Über das »Pasteurisieren« von Bakterien. Ein Beitrag zur Biologie der Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene, IX, 1889, S. 369.

2) Carini A., Vergleichende Untersuchungen über den Einfluſs hoher Temperaturen auf die Virulenz trockener und glyzerinierter Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakt., XLI, S. 32.

3) Power W. H., Preliminary report to the local government board on the results of sustained subjection of glycerinated calf-lymph to temperatures below freezing point. Brit. med. journ. 1906, II, p. 604. Ref. in Hyg. Rundschau 1907, S. 798.

einem bleiernen Kästchen aufbewahrte Glyzerinlymphe, welche während 11 Wochen in der enormen Kälte von — 180° C der flüssigen Luft gelegen hatte, nachher, auf ein Kalb verimpft, noch gute Pusteln erzeugt hat.

Von den Antikörpern gegen das Vaccinevirus als Antigen, deren Nachweis man zu führen versucht hat, will ich zunächst kurz die Präzipitine erwähnen. Die Frage, ob sich das Virus durch künstliches Immunserum oder Rekonvaleszentenserum präzipitieren läfst, hat nur wenige Bearbeiter gefunden. Tanaka[1]) veröffentlichte 1903 eine solche Beobachtung, die seiner Auffassung nach als Präzipitationserscheinung zu deuten wäre. Freyer[2]) trat dann in einer Reihe Untersuchungen dieser Frage näher und kam zu dem Resultat, dafs sich Präzipitine nachweisen liefsen. Auch Casagrandi[3]) vertrat diesen Standpunkt. Dagegen entschied sich v. Prowazek dahin, dafs er den flockigen Niederschlag, der sich allerdings beim Stehenlassen eines Gemisches von animaler Lymphe und Immunserum bilde, nicht als Präzipitation auffassen könne, da die Stammflüssigkeit an und für sich trüb ist, und die zahllosen Epithelfragmente und Gewebstrümmer leicht niedergeschlagen werden. v. Pirquet[4]) stellte dann fest, dafs das Serum des Vaccinierten keine Präzipitine gegen Kuhlymphe enthält. Wenn sich also demnach vielleicht immunisatorisch geringe Mengen Präzipitine erzeugen lassen, so kommt diesem Befund jedenfalls für praktische Zwecke keine Bedeutung zu.

Ganz analog scheinen die Verhältnisse bei der Frage der Komplementablenkung zu liegen. Jobling[5]), Heller und

1) Tanaka K., Über die Untersuchung des Pockenerregers. Zentralblatt f. Bakt., Bd. 32, S. 726, 1902.

2) Freyer M., Das Immunserum der Kuhpockenlymphe. Zentralblatt für Bakt., Bd. 36, S. 272.

3) Casagrandi O., Sulla filtrabilità del virus vaccinico. Policlinico Sez. Prot. 1905, Fasc. 15. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. 39, S. 113.

4) v. Pirquet C., Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wiener klin. Wochenschr. 1906, S. 2408.

5) Jobling J. W., The occurrente of specific immunity principles in the blood of vaccinated calves. Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. Reprints. Vol. VI, 1907, S. 707.

Tomarkin[1]), sowie Casagrandi[2]) konstatierten, daſs in der Tat die Bordet-Gengousche Methode der Komplementfixation positiv ausfällt. Heller und Tomarkin wiesen jedoch nach, daſs die Bindungsprozesse zwischen Immunserum und Vaccineaggressin keine graduellen, den zugesetzten Mengen entsprechende Abstufungen in der Hemmung ergeben. Bemerkenswert für solche Versuche in vitro erscheint mir folgendes: Heller und Tomarkin bereiteten die Vaccineflüssigkeit so, daſs frische Lymphe $^3/_4$ Stunden im Mörser zerkleinert, sechsmal unter Zusatz physiologischer Kochsalzlösung durch die Chalybäusmühle getrieben und dann im Eisschrank zwecks Absitzens aufbewahrt wurde; die überstehende Flüssigkeit wurde in zwei Partien während 24 Stunden geschüttelt und zentrifugiert, ein Teil schwach, der andere besonders intensiv. Trotzdem war eine völlige Klärung nicht zu erreichen.

Bei dieser Unmöglichkeit, eine einwandfreie klare Vaccineflüssigkeit herzustellen, hielt ich es, da mir humanisierte Lymphe nicht in der nötigen Menge zur Verfügung stand, vorläufig nicht für aussichtsvoll, diese Frage weiter zu verfolgen, da gerade für den Nachweis von Präzipitinen absolute Klarheit der Reagentien die Grundbedingung ist.

Viel interessanter und für die Frage der Immunität bedeutungsvoller, als die Untersuchung auf Präzipitinbildung, ist die Frage, ob sich, analog den bakteriziden Immunkörpern, Stoffe im Serum finden, deren Wirkungseffekt in einer Abtötung des Virus, in einer »Vaccinaecidie«, besteht.

Die Aufgabe, solche Immunkörper nachzuweisen, wurde auf zwei verschiedenen Wegen zu lösen versucht: in vivo, ausschlieſslich unter Benutzung des Tierkörpers — und in vitro, wobei

---

1) Heller und Tomarkin, Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? Deutsche med. Wochenschr., 1907, S. 795.

2) Casagrandi O., Sul modo di giudicare dell' acquisita immunità antivaccinale senza manifestazioni pustolose cutanee. S.-A. aus: Bollettino della Società tra i Cultori delle Scienze Mediche e Naturali, Cagliari, No. 4, 1907.

das Tierexperiment nur als biologische Demonstration der erfolgten Virusabtötung in Anwendung kommt.

Die erstere Methode ging von der Überlegung aus, dafs das Blutserum eines Pockenrekonvaleszenten oder eines erfolgreich Geimpften imstande sein müsse, nach Einverleibung in einen anderen Menschen oder ein Versuchstier den Ausbruch einer vorausgegangenen, gleichzeitigen oder nachträglichen Variola- oder Vaccineinfektion völlig zu verhindern oder doch wenigstens zu einem abortiven zu gestalten. Es handelt sich also um Versuche einer passiven Immunisierung. Dieser Weg, den wir eine grofse Zahl, namentlich französischer Forscher, getragen teils von theoretisch-wissenschaftlichen, teils von praktisch-therapeutischen Bestrebungen, betreten sehen, führte zu widerspruchsvollen Ergebnissen.

Die ersten Versuche in dieser Richtung fielen völlig negativ aus. Chauveau[1]), Raynaud, Janson, Cramer und Boyce[2]), Landmann[3]), Rembold[4]), Beumer und Peiper[5]) gelang es nicht, mit dem Blute vaccinierter Tiere andere Tiere oder Kinder zu immunisieren; der eine oder der andere Versuch ergab zwar bisweilen ein Fehlschlagen der nachträglichen Impfung, aber den Autoren selbst waren solche Fälle nicht beweiskräftig. Nur bei relativ grofsen Gaben Serum schien Rembold wenigstens überhaupt den Nachweis für das Auftreten von Schutzstoffen führen zu können. Straufs, Chambon und Ménard erzielten 1890 nach Transfusion von selbst sehr grofsen Mengen Blut, entnommen 6 Wochen nach der Impfung, keine Immunisierung; dagegen beobachteten sie Immunität

1) Chauveau, Nature du virus vaccin etc. Compt. rend. Acad. d. sc. Bd. 66, 1868, S. 289, 317.

2) Cramer and Boyce, The nature of vaccine immunity. Brit. med. Journ. 1893, p. 183. Ref. in Zentralbl. f. Bakt., 15, S. 94.

3) Landmann, Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bzw. Vaccine überstanden haben? Zeitschr. f. Hyg., 18, 1894, S. 318.

4) Rembold, Versuche über den Nachweis von Schutzstoffen im Blutserum bei Vaccine. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 18, S. 119.

5) Beumer und Peiper, Zur Vaccineimmunität. Berl. klin. Wochenschrift 1895, S. 735.

gegenüber einer nachträglichen Vaccination, wenn sie die Transfusion am 7. Tage der Impferuption vornahmen; doch waren dazu 4—6 kg Blut nötig. Gegen dieses Ergebnis konnte Janson, der mit sterilisiertem Serum negative Resultate erhielt, einwenden, dafs in dem zur Injektion benutzten Serum das eventuell vorhandene Vaccinekontagium nicht durch Erwärmen unwirksam gemacht worden sei, so dafs es sich hier nicht um passive, sondern aktive Immunisierung mittels intravenöser Vaccination gehandelt haben konnte, die ja — wie wir im vorigen Abschnitt gesehen hatten — ebenso wie die kutane Impfung zur Immunität führt.

Nachdem aber dann Hlava und Honl[1]) im Blutserum eines wiederholt vaccinierten Kalbes jedenfalls eine gewisse Schutzkraft nachweisen konnten, führten Béclère, Chambon und Ménard 1896 eine gröfsere Versuchsreihe mit deutlich positivem Ergebnis durch. Danach besitzt das Blutserum ausgiebig geimpfter Kälber vom 10.—50. Tage nach einer erfolgreichen Impfung immunisierende Eigenschaften. Impfpusteln gehen bei unmittelbar vor der Impfung mit solchem Immunserum behandelten Tieren entweder überhaupt nicht an, oder sie verkümmern vollkommen. Die aus solchen verkümmerten Pusteln gewonnene Lymphe ist völlig avirulent. Bei der Schnelligkeit der immunisierenden Wirkung dieses Serums, im Vergleich zu dem späten Eintritt der Immunität nach subkutaner Vaccinelympheinjektion, konnten Béclère, Chambon und Ménard, mit Rücksicht auf den früheren Einwand Jansons, die Möglichkeit ausschliefsen, dafs die Immunität durch mitinjiziertes Vaccinekontagium erfolgt sei. Immerhin ging die immunisierende und heilende Kraft des Serums über eine relativ geringe Höhe nicht heraus: Serummengen von 1 : 100 Gewicht genügten nicht sicher dazu, eine soeben erfolgte Impfung mit Vaccine unwirksam zu machen. Ganz im Einklang mit diesen Ergebnissen fand auch Zagari, dafs sich im Blut von Pockenrekonvaleszenten oder von Tieren, die mit Pockenmaterial mehrmals behandelt waren, ähnlich wie bei anderen Infektionen, Antikörper

1) Hlava und Honl, Wiener klin. Rundschau 1895, Nr. 41.

bilden, doch in zu kleiner Menge, um irgendeine therapeutische Wirksamkeit ausüben zu können.

Während dann Tedeschi sowie Chaumier und Rehns[1]) in ähnlichen Versuchen zu mehr oder weniger negativen Resultaten kamen, konnte Risel 1905 in der Hauptsache doch die positiven Ergebnisse von Béclère, Chambon und Ménard bestätigen. Risel erhielt zwar bei verschiedentlich modifizierten Versuchen keinen ausgesprochenen abortiven Verlauf, doch immerhin eine ganz erhebliche Hemmung des Impferfolges und eine wesentliche Beschleunigung und atypischen Verlauf der Pusteleruption.

Aus diesen verschiedenen und wohl auch verschiedenwertigen Resultaten geht jedenfalls hervor, dafs im Serum von Vaccinierten bzw. Variolisierten eine Zeitlang Immunkörper durch die Methode passiver Immunisierung nachweisbar sind, aber nur unter günstigen Versuchsbedingungen und selbst dann nicht entfernt in der wirksamen Konzentration, die wir bei bakteriellen Antikörpern gewohnt sind. Aber die Tatsache darf man immerhin festhalten, dafs bei Vaccine und Variola im Serum vorübergehend spezifische Immunkörper auftreten.

Im Gegensatz zu diesen schwankenden Ergebnissen bei dem Versuch, Antikörper in vivo nachzuweisen, haben die Untersuchungen über die virulizide Wirkung des Immunserums auf Lymphe in vitro ganz gleichmäfsig zu übereinstimmend positiven Resultaten geführt. Sternberg[2]) war im Jahre 1892 der erste, der diesen Nachweis führte, ihm folgten Kinyon[3]) 1894, Béclère, Chambon und Ménard 1899, Courmont und

1) Chaumier und Rehns, Notes expérimentales sur la vaccine. Rehns, Quelques expériences sus la vaccine. Compt. rend. de la soc. de biol. 1903, Nr. 10. Ref. in Zentralbl. f. Bakt. Ref. 33, S. 552.

2) Sternberg, Wissenschaftliche Untersuchungen über das spezifische Infektionsagens der Blattern und die Erzeugung künstlicher Immunität gegen diese Krankheit. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 805, 857.

3) Kinyon, Preliminary Report on the Treatment of Variola by its Antitoxin. Abstr. of San. Reports. Washington Vol. 10, 1894, S. 31. Ref. in Hyg. Rundschau, Bd. 5, S. 366.

Montagard[1]) 1900, Martius[2]) 1900, Freyer 1904, Risel 1905. Diesen Untersuchungen, die besonders von Béclère, Chambon und Ménard in geradezu klassischer Weise durchgeführt wurden, lag folgende, in ihren Hauptzügen schon von Sternberg angegebene Versuchsanordnung zugrunde. Einige Kubikzentimeter des zu untersuchenden Serums wurden in einem Reagenzglas mit gleichen oder verschieden abgestuften Mengen wirksamer humanisierter oder animaler Lymphe vermischt. Entweder sofort oder nach 1—2 × 24stündigem Aufenthalt im Eisschrank, wobei das Röhrchen abwechselnd horizontal und vertikal gelagert wurde, damit Lymphe und Serum möglichst ausgiebig aufeinander einwirken konnten, wurde das Serum möglichst vollständig abpipettiert und die Lymphe zur Impfung, meist beim Kalbe, gelegentlich auch beim Menschen, verwendet. Die Kälber wurden, um ihre Empfänglichkeit für unbeeinflufstes Vaccinekontagium zu prüfen, gewöhnlich an einer Körperstelle auch mit frischer Vaccinelymphe geimpft. In ausgiebiger Weise wurden Kontrollproben mit normalem Serum angestellt und jedesmal das Serum vor Beginn des Versuches geprüft.

Es zeigte sich, dafs der Impfstoff durch Mischung mit Serum normaler Tiere und Menschen in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt wurde; nach dem Kontakt mit dem Serum immunisierter Tiere dagegen erzeugte er nur noch rudimentäre Pusteln oder erwies sich als vollkommen wirkungslos. Eine derartige »action antivirulente« gegenüber humanisierter oder animaler Lymphe besitzt nach den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen: 1. das Serum von kutan vaccinierten Menschen, Kälbern und Pferden; 2. das Serum von Pferden, die subkutan vacciniert oder intravenös mit Serum von Pockenrekonvaleszenten behandelt worden waren; 3. das Serum von intravenös vaccinierten

1) Courmont et Montagard, Essais de sérothérapie dans la variole. Journ. de physiol. et de pathol. générale 1900, Nr. 5, S. 820. Ref. in Hyg. Rundschau 1902, S. 139.

2) Martius G., Experimenteller Nachweis der Dauer des Impfschutzes gegenüber Kuh- und Menschenpocken. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. 17, 1900, S. 157.

Kälbern und Kaninchen; 4. das Serum von variolisierten Affen; 5. das Serum von Pferden, die intravenös Variolamaterial injiziert erhalten hatten.

Diese virulizide Eigenschaft des Blutserums steigt vom 6. bis 8. Tage an allmählich in die Höhe und erreicht, bei den einzelnen Tierspezies verschieden, ungefähr am 14. Tage die gröfste Wirksamkeit. Nach den Untersuchungen von Béclère, Chambon und Ménard verliert beim Kalb die unter den Krusten der Impfpocken austretende Lymphe ihre Virulenz zu derselben Zeit, in welcher die virulizide Wirkung des Blutes nachweisbar wird. Vacciniert man ein Kalb zuerst durch subkutane Lympheinjektion, dann 3—4 Tage danach mit einer kutanen Insertion, so büfst die Lymphe der entstehenden Impfpustel ihre Infektiosität 3—4 Tage früher ein, als nach einfacher kutaner Impfung; entsprechend gewinnt auch das Blutserum die virulizide Wirkung 3—4 Tage früher. Es scheinen also das Auftreten der viruliziden Stoffe im Blutserum und der Virulenzverlust der Lymphe in enger Beziehung zueinander zu stehen.

Hochinteressant ist, dafs Unempfänglichkeit für kutane Impfung bei einem Tiere schon vorhanden ist, wenn die antivirulente Wirksamkeit seines Serums noch nicht ihren Höhepunkt erreicht hat. Ebenso kann beim Tiere wie beim Menschen noch Immunität bestehen, wenn auch das Serum sich nicht mehr virulizid erweist.

Überhaupt schwankt die Dauer des Kreisens der Schutzstoffe in weiten Grenzen; Béclère, Chambon und Ménard fanden Immunkörper im Blut noch 25, ja einmal 50 Jahre nach der Impfung oder der Variolainfektion; andere Male waren die Schutzstoffe schon nach wenigen Monaten oder gar nach wenigen Tagen vermindert oder verschwunden; ja sie sind manchmal überhaupt nicht nachweisbar.

Der wirksame Körper des Immunserums ist nach den Untersuchungen nach Béclère, Chambon und Ménard sehr beständig: er verträgt Erwärmen auf 70°, Stehenlassen bis zu einem Jahr, längere Einwirkung des Sonnenlichtes, Verschimmeln, Verfaulen; er passiert Porzellan- und Tonfilter, aber

dialysiert nicht gegen Wasser. Er haftet an den Globulinen und wird durch Alkohol gefällt; mit den Globulinen ausgefällt und getrocknet, verträgt er halbstündiges Erhitzen auf 100°, ohne an Wirksamkeit zu verlieren; Temperaturen von 125° dagegen schädigen, schon nach 15 Minuten langer Dauer, stark. Bei der Fällung mit Magnesiumsulfat bleibt das wirksame Prinzip zum gröfsten Teil am Globulin haften; man kann dann schadlos den Eiweifskörper durch Verdauen entfernen (Pfeiffer und Proskauer, zit. nach v. Prowazek).

Da die Existenz dieser viruliziden Antikörper in verschiedenen Lehrbüchern der Immunität immer noch gelegentlichen Zweifeln begegnet, oder doch nur mit einer gewissen vorsichtigen Reserve erwähnt wird, wollte ich mich selbst von der Tatsächlichkeit dieser Verhältnisse überzeugen.

Ich habe meine Versuche ausschliefslich an Kaninchen angestellt. Das Immunserum stammte von Tieren, die 10 bis 15 Tage vorher kutan, subkutan oder intravenös vacciniert waren. In Anlehnung an die Versuchstechnik von Sternberg setzte ich abgestufte Mengen Serum zu hochvirulenter, animaler Glyzerinlymphe, die, bei den einzelnen Versuchsreihen verschieden, im Verhältnis von bald 1 : 10, bald 1 : 20 oder 1 : 30 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war. Die Proben wurden wiederholt ausgiebig geschüttelt, und nach verschieden langer Aufbewahrung im Kühlraum wurde das Zentrifugat kutan verimpft. Das Impffeld war jeweils mit Calciumhydrosulfid depiliert und, nach gründlichem Abwaschen und Abtrocknen, mit Sandpapier wundgeschabt worden. Als Impftiere kamen ausschliefslich Albinos zur Verwendung, da diese bekanntlich am empfänglichsten für Vaccine sind. Dadurch war ich von vornherein des Einwandes überhoben, ein etwaiges Ausbleiben einer Pusteleruption sei nicht der Ausdruck einer durch das Immunserum bewirkten Vaccinaecidie, sondern die Folge einer Resistenz des Versuchstieres gegen Vaccine. Überdies wurde die Vaccineempfänglichkeit der zur Demonstration der viruliziden Wirkung benutzten Albinos regelmäfsig durch gleichzeitige Impfung mit virulenter Lymphe festgestellt.

Zur Kontrollimpfung wählte ich die Schädelfläche zwischen und vor den Ohren, da ich hatte beobachten können, dafs die Kaninchen — wie ja auch bekanntlich die Impfkälber — an den depilierten und beimpften Stellen mit der Zunge lecken. Um eine dadurch mögliche Verschleppung des virulenten Materiales auszuschliefsen, verlegte ich die Kontrollimpfung auf den Schädel, als auf die Stelle, welche die Kaninchen nicht mit der Zunge erreichen können; aufserdem behielt ich die Tiere etwa eine halbe Stunde nach der Impfung unter Aufsicht, bis das eingestrichene Material angetrocknet war.

Der Effekt solcher Impfungen ist nun in manchen Fällen sehr einfach zu konstatieren: entweder das Impffeld zeigt lediglich Wunderscheinungen oder es bildet sich eine typische Pustleruption, die sich in nichts von dem gewöhnlichen Aussehen der Lapine unterscheidet. Viel häufiger aber ereignet es sich, dafs der Impferfolg während mehrerer Tage unklar bleibt. Die Impfstelle rötet sich, es bilden sich etwas erhabenere Krusten als bei einfacher Wundreaktion, ohne dafs man zunächst den negativen oder positiven Ausfall mit Sicherheit voraussagen kann. Dann, um den 5.—7. Tag nach der Insertion, kommt die Entscheidung: entweder blafst die Efflorenz ziemlich plötzlich ab oder im Gegenteil, es schiefsen Pusteln auf, bzw. die konfluierende Reaktion gewinnt ausgesprochen vaccinalen Charakter. Ich habe in zweifelhaften Fällen jeweils das Material abgekratzt, im Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und corneal verimpft; regelmäfsig gestattete aber allein der weitere Verlauf der Kutanimpfung ein entscheidendes Urteil, das stets mit dem Ergebnis der cornealen Vaccination in völligem Einklang stand.

Aus meinen Untersuchungen, deren Protokolle in extenso wiederzugeben ich unterlasse, um nicht durch unnötige Wiederholungen zu ermüden, will ich nur einige wenige Beispiele als Typen herausgreifen.

A.

Das Immunserum stammte von einem Kaninchen (Nr. 45), das am 8. April 1908 mit äufserst kräftigem Erfolg kutan vacciniert worden war. Die Blutentnahme geschah am 18. April. Es wurden Mischungen dieses Serums mit 30fach — mit physiologischer Kochsalzlösung — verdünnter

Kalbslymphe angesetzt. Eine kutane Kontrollimpfung mit der benutzten Lympheverdünnung allein, sowie mit der weiteren dreifachen Verdünnung dieses Lymphemateriales ergab in beiden Fällen eine starke konfluierende Pusteleruption; ebenso hatten corneale Impfungen typische vaccinale Hornhautveränderungen zur Folge.

Tabelle I.

Immunserum	Lymphe	Dauer der gegenseitigen Einwirkung in Stdn.	Erfolg der Verimpfung auf Albinos nach der Impfung			
			3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
2,0	1,0	24	einfache Wundreaktion.	einfache Wundreaktion.	einfache Wundreaktion.	einfache Wundreaktion.
1,0	1,0	24	do.	do.	do.	do.
0,5	1,0	24	Rötung des Impffeldes.		Die Rötung blafst ab.	Impffeld ganz blafs.
0,1	1,0	12	Rötung des Impffeldes.	Krustenbildung.	Nach Entfernung der Krusten kommen zwei isolierte Vaccinepusteln zum Vorschein.	Regulärer Verlauf der vaccinalen Pustelung.
2,0	1,0	1	Starke Rötung der Impffläche.	Krusten. Nach Abhebung der Krusten erscheint der bloßgelegte Grund feucht-glänzend. Die Corneaimpfung eines Kaninchens mit diesem Materiale fiel völlig negativ aus.	Noch schwache Rötung des gesamten Impffeldes.	Die Rötung blafst ab, um am 7. Tag ganz zu verschwinden.

Wir sehen, dafs dieses Immunserum eine kräftige virulizide Wirkung ausübt. Nicht allein in Mengen von 0,5 ccm tötet es nach 24stündigem Kontakt 1,0 ccm der Lymphe ab, sondern schon nach einstündiger Einwirkung erfolgt der Virulenzverlust. Allerdings kommt es in diesem letzten Fall zu einer stärkeren Reizung der Impfstelle, eine Reizung, die wohl bereits einen Übergang zu einer abortiven vaccinalen Reaktion bedeutet; dafs

jedoch eine Reproduktion des Virus keinesfalls stattgefunden hatte, geht aus der Erfolglosigkeit einer cornealen Probeimpfung hervor. Dagegen war 0,1 dieses Immunserums nicht mehr imstande, 1,0 Lymphe selbst nach 12 Stunden völlig abzutöten. Es trat zwar nur eine der Zahl nach sehr beschränkte Pustelentwicklung auf, so dafs also deutlich eine Hemmungswirkung des Immuniserums zu konstatieren war, aber immerhin ist bemerkenswert, dafs sich die Wirkung des Serums erschöpft hatte.

Ganz analog fiel eine Reihe ähnlicher Versuche aus, wobei die Immunsierung teils durch kutane, teils subkutane, teils intravenöse Infektion erzielt worden war.

Bei den einzelnen Versuchen schwankte der Titer des viruliziden Vermögens in weiten Grenzen, ja gelegentlich waren überhaupt keine viruliziden Körper nachweisbar. Als Beispiel für ein solches Verhalten erwähne ich folgenden Versuch:

B.

Das Immunserum wurde von einem Kaninchen (Nr. 61) geliefert, das am 9. April 1908 1 ccm virulenter Glyzerinlymphe (unter Zusatz von 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung) subkutan erhalten hatte; die am 16. April vorgenommene Nachimpfung war völlig reaktionslos geblieben. Die Blutentnahme erfolgte am 20. April. Ganz entsprechend dem unter A erwähnten Versuch wurden Mischungen des Serums mit 30fach verdünnter Lymphe angesetzt.

Tabelle II.

Immunserum	Lymphe	Dauer der gegenseitig. Einwirkung in Stdn.	Erfolg der Verimpfung auf Albinos nach der Impfung				
			3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
1,0	1,0	24		Rötung des Impffeldes.	Starke Rötung.	Krustenbildung.	Eruption von isolierten Pusteln.
0,5	1,0	12					
2,0	1,0	1	Rötung der Impffläche.	Sehr starke Rötung.	Konfluierende Pusteleruption.		
1,0	1,0	1					

Bei diesem Immunserum finden wir als einzige Andeutung eines gewissen Einflusses auf das Virus die verspätete Entwicklung von Pusteln, wenn das Serum längere Zeit auf die Lymphe hatte einwirken können. Aber von einer eigentlichen Virusabtötung kann hier natürlich nicht die Rede sein.

Meine Beobachtungen stehen also im wesentlichen mit den bisherigen Feststellungen im Einklang; an der Tatsache, dafs bei vaccinierten Tieren im Serum ein virulizider Antikörper auftritt, kann demnach kein Zweifel bestehen. Allerdings erscheinen diese Immunkörper nicht mit Gesetzmäfsigkeit bei jedem einzelnen Tier, wie überhaupt die abtötende Kraft des Serums grofsen Schwankungen unterworfen ist.

Auch die Angaben über die Thermostabilität des Vaccine-Immunserums kann ich nach dem Ausfall meiner Untersuchungen bestätigen. Serum, das $^1/_2$ Stunde bei 55° oder ebenso lange bei 60° inaktiviert wurde, bleibt in gleicher Weise wirksam wie frisches; Erwärmen bei 65—70° dagegen ergab bei meinen Versuchen regelmäfsig eine entschiedene Abnahme oder völligen Verlust der Abtötungsfähigkeit.

Bisher noch nicht aufgeworfen ist meines Wissens die Frage, ob die Wirkung des Immunserums komplexer Natur ist, analog dem Aufbau der bakteriziden Immunkörper also durch die Zusammenwirkung von Ambozeptor und Komplement entsteht. Aus der Beobachtung, dafs auch auf 60° erwärmtes Serum Lymphe abtötet, könnte man schliefsen, dafs das virulizide Serum lediglich dieses thermostabilen Körpers zu seiner Wirkung bedarf. In der Tat stellten auch seinerzeit Béclère, Chambon und Ménard die antivirulente Substanz im Vaccine-Immunserum den antitoxischen Stoffen im Tetanus-, Diphterie- und Lyssaserum, der agglutinierenden Substanz im Typhusserum an die Seite. Hier darf man aber eine Tatsache nicht vergessen: wenn man Lymphe, die mit erwärmten Serum versetzt worden war, nachher kutan verimpft, so erweitert man unbewufst die Versuchsanordnung dahin, dafs auch frisches, aktives Serum, das Serum des Versuchstieres, bei der viruliziden Wirkung sich beteiligen kann. Wenn es also von vornherein theoretisch nicht unmöglich ist, dafs das

erwärmte Immunserum der Addition von frischem Serum bedarf, um einen viruliziden Effekt auszuüben, so mufs diese Frage durch das Experiment angreifbar sein.

Ich habe daher Versuche in dieser Richtung angestellt. Ich ging so vor, dafs ich einerseits Immunserum, das $^1/_2$ Stunde bei 55 oder 60° inaktiviert worden war, mit Lymphe zusammenbrachte; nach verschieden langer Einwirkung wurde das Zentrifugat dieser Mischung zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann erst verimpft. Anderseits fügte ich zu inaktiviertem Immunserum frisches Serum eines normalen unbehandelten Kaninchens und setzte dieser Mischung Lymphe aus; ebenfalls wurde das Zentrifugat gewaschen und verimpft.

Eine gröfsere Reihe solcher Versuche fiel nun regelmäfsig in dem Sinn aus, dafs die Proben ohne Zusatz von frischem Serum eine reichliche Pusteleruption ergaben. Die Mischungen mit Zusatz von »Komplement« dagegen hatte entweder gar keinen oder nur den ganz spärlichen Erfolg einer oder weniger Pusteln; ich mufs allerdings bemerken, dafs die Entwicklung von einzelnen Pusteln häufiger eintrat, während nur in einer Minderzahl von Versuchen jede Reaktion ausblieb. Wenn man aber bedenkt, unter wie erschwerten Bedingungen solche Versuche vorläufig sich abwickeln müssen — die gegenwärtig völlige Unmöglichkeit eines quantitativ genauen Arbeitens mit der »Kultur« des Erregers, die relativ geringe Wirksamkeit des Immunserums überhaupt, die Notwendigkeit des Tierversuchs zur Demonstration der Virusabtötung — wird man nicht erwarten können, so gleichmäfsige, durchsichtige und eindeutige Resultate zu erzielen, als beim Experimentieren mit bakteriziden Immunkörpern.

Auf jeden Fall war der Unterschied im Ausfall der vaccinalen Reaktion stets ein sehr ausgesprochener und unverkennbarer. Ich lasse zur Illustration dieser Verhältnisse eine meiner Tabellen folgen, und zwar wähle ich absichtlich einen jener häufigeren Versuche, bei denen der Komplementzusatz keinen völligen Pockenausfall, aber doch eine deutliche Beeinflussung zur Folge hatte.

C.

Das Immunserum stammte von einem Kaninchen (Nr. 74), das am 10. April 1908 mit virulenter Lymphe kutan geimpft worden war. Blutentnahme am 24. April. Ein Teil des Serums wird bei 55° $^1/_2$ Stunde lang inaktiviert. Die Mischungen geschehen mit einer im Verhältnis von 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Glyzerinlymphe.

Tabelle III.

Behandlung des Serums	Menge des Serums	Lymphe	Dauer der gegenseitig. Einwirkung in Stdn.	Behandlung des Zentrifugates	Erfolg der Verimpfung auf Albinos
Serum Nr. 74 frisch	1,0	1,0	24	verimpft	Wundreaktion.
Serum Nr. 74 $^1/_2$ Stunde bei 55° inaktiviert.	1,0	1,0	24	verimpft	do.
Serum Nr. 74 inaktiviert.	1,0	1,0	24	2 mal mit physiol. Na Cl-Lösung gewasch. und verimpft.	Am 5. Tage nach der Impfung Bildung sehr zahlreicher Papeln, die sich in den folgenden Tagen zu typischen Pusteln entwickeln.
Serum Nr. 74 inaktiviert 1,0 + frisches normales Serum 1,0.	2,0	1,0	24	do.	Am 6. Tag erscheinen zwei isolierte Pusteln, die in der gewöhnlich. Weise verlaufen und abborken.
Frisches Serum eines normalen Kaninchen.	2,0	1,0	24	verimpft	Am 5. Tag reichliche Pusteleruption.

Wenn es also angesichts der gegenwärtigen Unmöglichkeit, bei solchen Versuchen mit quantitativ exakt meſsbaren und bekannten Gröſsen zu arbeiten, nicht angängig ist, aus meinen Ergebnissen endgültige Schluſsfolgerungen zu ziehen, so möchte ich mich vorläufig mit der Notierung dieser Resultate begnügen, Resultate allerdings, aus denen ich immerhin den Eindruck gewann, dass auch die Wirkungsweise der im Serum auftretenden viruliziden Vaccineimmunkörper, ähnlich wie die der bakteriziden Immunkörper, sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, aus

einer thermostabilen und einer thermolabilen Gruppe — aus Ambozeptor und Komplement.

Die Möglichkeit der etwaigen Bildung noch anderer Antikörper mufs vorläufig zugegeben werden. v. Pirquet hat die Hypothese ausgesprochen, dafs das Vaccinevirus auch die Produktion von Agglutininen und Antitoxinen auslöst; diese Annahme erscheint in der Auffassung der v. Pirquetschen Theorie logisch begründet. Es wird aber erst späteren Untersuchungen vorbehalten sein, diese Fragen experimentell in Angriff zu nehmen und hier tatsächliche Grundlagen zu schaffen. Ob die Hypothese einer Antitoxinbildung wirklich ein notwendiges Postulat ist, werden wir im folgenden Abschnitt zu erörtern Gelegenheit haben. Vorläufig müssen wir uns mit der tatsächlichen Feststellung begnügen, dafs Antikörper viruliziden Charakters auftreten, deren ausschlaggebende Bedeutung für die Erreichung und Erhaltung des Immunitätszustandes — nach Analogie der bakteriziden Stoffe — klar auf der Hand liegt.

Theorie der Variolavaccine-Immunität.

Versuchen wir nun zum Schlufs, unsere bisherigen empirischen und experimentellen Kenntnisse zu dem Versuch eines theoretischen Verständnisses des Zustandes zu verwerten, den man schlechthin als Pockenschutz bezeichnet.

Die kritische Besprechung der Vaccinestudien hat uns zu dem interessanten Ergebnis geführt, dafs der lokal inserierte Erreger nicht in den Kreislauf übertritt; bei der Vaccine mufs also die Antikörperbildung von der Stelle der örtlichen Infektion aus in Gang treten.

Zum Unterschied von der Vaccine tritt bei Variola eine Generalisation des Virus auf; als plausible Erklärung dafür nahmen wir an, dafs die Vermehrungstendenz des Variolaerregers gröfser ist, als die seiner abgeschwächten Modifikation, der Vaccine, und weiterhin gröfser als der Reiz zur Antikörperproduktion. Bei der Variola wird also der Kreislauf von Erregern überschwemmt, die aber alsbald sich in der Haut etablieren und so

das allgemeine Exanthem hervorrufen. Wir dürfen uns vorstellen, dafs das Variolavirus im Blut kein ihm zusagendes Medium findet, vielmehr in seiner Entwicklung an das mehrschichtige Epithel adaptiert ist. Diese Annahme ist erlaubt, da wir das völlige Analogon dafür von der Vaccine kennen: aus dem bekannten Versuch von Calmette und Guérin wissen wir, dafs nach intravenöser Infektion innerhalb 24 Stunden eine kutane Provokation möglich ist, dafs aber zu späterer Zeit das Virus im Blut zugrunde geht. So kommen wir auch für die Variola zu der Konsequenz, dafs von der Hautdecke aus die Immunsierung erfolgt.

Für diese Auffassung haben wir noch weitere Gründe: Es gelingt, Antikörper im Blutserum des erkrankten Organismus nachzuweisen, aber der Antikörpergehalt des Serums tritt später auf, als die Unempfänglichkeit der Haut gegenüber einer Insertion des Virus; ebenso erlischt der Gehalt des Serums an Immunkörpern sehr bald wieder, während die kutane Immunität andauert.

Diese Tatsachen drängen uns zu dem Schlufs, dafs wir die ursprüngliche Leistung der Immunität nicht im Serum zu suchen haben, sondern dafs hier eine zelluläre Immunität vorliegt. Dabei ist allerdings die Entstehung der Immunität nicht an den Ablauf einer lokalen Pustulation geknüpft, denn auch trotz Exzision der Impfstelle, ebenso wie auch durch andere, als kutane Einführungsarten des Vaccinevirus kann Immunität erzielt werden. Aber bei kutaner Impfung mufs die Immunisierung von den Zellen des vaccinierten Rete Malpighi ihren Ausgang nehmen und entsprechend bleibt auch das Wesentliche des erworbenen Schutzes in einer — nach v. Prowazeks Ausdruck — histogenen Immunität.

Wie völlig diese Anschauung den experimentellen Tatsachen entspricht, dafür gibt uns die Vaccine der Cornea die schönsten Grundlagen. Bei dem Spezialfall der Kaninchencornea haben wir eine ganz ausgesprochene lokale Immunität kennen gelernt. Wir können bei der cornealen Vaccine geradezu in klassischer Weise verfolgen, wie hier, wo jede Mitwirkung des Blutserums

ausgeschlossen ist, überhaupt gar keine andere Möglichkeit in Betracht kommt, als dafs die Immunität einerseits zellulären Ursprungs ist, anderseits auch infolge einer zellulären Eigenschaft fortdauert.

Findet diese lokale Immunkörperbildung nun nicht am Auge, sondern an einer anderen Epithellage des Körpers statt, so fällt natürlich die ernährungsphysiologische Isoliertheit der Cornea mit ihrer eigenartigen Wirkung, dafs die Immunität die anatomischen Grenzen des Corneaepithels nicht überschreiten kann, weg; der Säfteaustausch ist über die ganze Epithellage des Organismus ungehindert, und die Immunität ergreift die gesamte Hautoberfläche.

Es erfolgt so ein Übertritt der Schutzstoffe in das Blut, in dem sie länger oder kürzer verweilen. Worauf diese Verschiedenheit beruht, dafs das Blutserum das eine Mal überhaupt niemals, das andere Mal jahrzehntelang nachweisbare Immunkörper enthält, ist derzeit nicht zu sagen. Sehr häufig passieren jedenfalls die Schutzstoffe das Blut sehr rasch, während die fixen Gewebselemente der Haut- und Schleimhautdecke jahrelang, oft während des ganzen Lebens die Fähigkeit behalten, eingeführtes Variola- oder Vaccinevirus entweder sofort oder in ganz kurzer Zeit zu überwinden.

Während wir uns so den Verlauf bei der spontanen Variola und der geimpften Vaccine vorstellen dürfen, wobei also die im Blut auftretenden Immunkörper als aus der Hautdecke stammend erscheinen, müssen wir allerdings offen lassen, dafs noch andere Bildungsstätten der Antikörper möglich sind. Dies mufs auf jeden Fall angenommen werden bei der Immunisierung mit intravenöser Vaccinezufuhr oder Injektion von abgetötetem Virus. Ob dabei das Serum die Hauptleistung der Immunkörperproduktion übernimmt, kann vorläufig nur vermutet werden; aber auch hier müssen wir es für nicht unmöglich halten, dafs der Träger der dauernden Immunität nicht das Blut, sondern das Epithel ist. Theoretische Spekulationen können jedoch hier zu verhängnisvollen Täuschungen führen; ist es doch vorläufig eine ganz ungelöste Frage, wie lange überhaupt die Immunität des Menschen

nach subkutaner Injektion abgetöteter, ja selbst verdünnter Lymphe, im Vergleich zu der regulären Kutanimpfung, anhält. Die Entscheidung darüber mufs also späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wie haben wir uns nun die Wirkung der Antikörper vorzustellen? Diese Frage, mit der wir ein besonders klippenreiches Gebiet der Theorie betreten, führt uns zu einer Diskussion darüber, ob die Immunität eine antitoxische oder antiparasitäre ist.

Schon Sternberg hatte im Jahre 1896 seine Ansicht dahin ausgesprochen, dafs die Immunität eher »von einer Substanz abhängt, welche das Variolamikrobium zerstört, als von einem Antitoxin, welches fähig wäre, die während des Wachstums dieses hypothetischen Mikrobiums entwickelten toxischen Stoffe zu neutralisieren«. Nach Huguenin dagegen handelt es sich vor allem um eine Antitoxinimmunität, während die Bakterizidie evident in zweiter Linie stehe. Huguenins Anschauung fufste auf der Voraussetzung, dafs die Infektion des Blutes die Hauptsache, die Pustel eine Nebensache sei; besonders stand Huguenin unter dem Eindruck der L. Pfeifferschen Theorie, dafs Pockenkeime in geschützten Gewebsterritorien zurückbleiben; in logischer Konsequenz schrieb er diesen vegetierenden Parasiten eine beständige leise Toxinproduktion zu, welche eine kongruente, ebenso andauernde Antitoxinproduktion unterhielte. Diese Theorie fällt natürlich in dem Moment, in dem das Lokalisiertbleiben des Erregers an der Stelle der Primärinsertion erkannt worden war.

Nun ist neuerdings die Annahme der Antitoxinbildung auf einer völlig anderen Grundlage in einer höchst geistreichen Theorie mit aller Entschiedenheit vertreten worden — von v. Pirquet in seiner Lehre der vaccinalen Allergie. v. Pirquet, dessen Verdienst, zum erstenmal den klinischen Verlauf der Vaccination und Revaccination von streng wissenschaftlichen Gesichtspunkten aus mit exakter Methodik studiert zu haben, nicht hoch genug anerkannt werden kann, hat in seiner überaus anregenden Monographie »Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie« auch die Frage des Zustandekommens der Immunität theoretisch beleuchtet.

Auf die bedeutsamen klinischen und nosologischen Feststellungen und Theorien v. Pirquets über den Variola- und Vaccineprozefs einzugehen, ist natürlich hier nicht der Ort; eine rein klinische Beobachtung kann ich jedoch nicht übergehen, da sie der Ausgangspunkt nicht nur der Theorie, sondern auch einer eigenartigen Schlufsfolgerung v. Pirquets ist.

Das wichtige klinische Ergebnis der hochinteressanten Versuche v. Pirquets über den Erfolg fortgesetzter Revaccinationen ist die Existenz einer »vaccinalen Frühreaktion« beim immunen Menschen: lange Zeit fortgesetzte Nachimpfungen eines bereits vaccinierten Menschen bleiben nicht etwa, wie man früher angenommen hat, völlig ergebnislos, sondern haben die stereotype Wiederholung kleiner, kurzfristiger, charakteristischer und spezifischer Lokalreaktionen zur Folge, welche v. Pirquet mit dem Namen »Frühreaktion« bezeichnet. Bei der Erklärung dieses Phänomens geht v. Pirquet von der Endotoxinlehre aus. Danach erscheint das vaccinale Virus aus zwei Substanzen aufgebaut, aus der Hülle und dem Inhalt. Beide Komponenten wirken im Organismus als Antigene; die Hüllenantikörper sind Lysine, die Inhaltsantikörper Antitoxine. Zeitlich entstehen die Lysine zuerst, dann folgen die Antitoxine. Immunität besteht, wenn und solange beide Arten von Immunkörpern gleichmäfsig und reichlich vorhanden sind. Im Laufe der Zeit, und zwar relativ bald, schwindet das Antitoxin; daher folgt auf vaccinale Insertionen die Frühreaktion. Ist auch das Lysin gänzlich oder gröfstenteils verloren gegangen, so ergiebt die Revaccination wieder einen mehr oder weniger vollen Pustelerfolg.

Die Frühreaktion, nach v. Pirquet der äufsere Effekt des Zusammentritts von vorhandenen Antikörpern mit dem neuerlich eingebrachten Vaccinevirus, ein Zusammentritt, der auf der Haut des Vorgeimpften eine entzündungserregende Wirkung ausübt, wird immer intensiver, je öfter die Impfung wiederholt wird. Diese Erscheinung beruht nach v. Pirquet darauf, dafs durch die Revaccination die Bildung von Hüllenantikörpern mehr angeregt wird als von Antitoxinen: »es kommt niemals wieder klinische Immunität zustande«. So gelangt v. Pirquet auf

Grund des Studiums der Frühreaktion zu der eigenartig formulierten Schlufsfolgerung: »Die Revaccination ist nicht mehr imstande, eine absolute Immunität hervorzubringen, was die Erstvaccination in vielen Fällen kann; durch ihre Wiederholung kommt es im Gegenteil zur Entwicklung von Überempfindlichkeit« (S. 137).

Diese Auslegung, die v. Pirquet seinen Experimenten gibt, hat zweifellos etwas Verblüffendes. Denn, wenn wir gewohnt sind, unter Immunität »die Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen krankmachenden Agentien, speziell gegenüber den pathogenen Mikroorganismen und ihren Giften« zu verstehen (Paul Th. Müller[1]), dann ist es doch nach den tausendfältig bekannten klinischen und epidemiologischen Feststellungen wahrlich die Widerstandsfähigkeit des Geblatterten oder Vaccinierten gegenüber dem Variolavirus, die den Namen der Immunität verdient. Nach dem bisherigen Sprachgebrauch »überempfindlich« könnten wir doch den Vaccinierten nur dann nennen, wenn er nach einmaligem Überstehen der Krankheit nunmehr in besonders erhöhtem Grade disponiert zu mehrmaliger Wiedererkrankung wäre, so wie es bei Pneumonie, Gelenkrheumatismus etc. der Fall ist.

Natürlich liegt es v. Pirquet fern, mit diesem Begriff der Überempfindlichkeit die alte Lehre des Pockenschutzes umstofsen zu wollen; gerade er bedauert es ja tief, dafs die Vaccination, »unsere älteste und noch immer unsere beste Immunisierungsmethode«, auf die Ausgestaltung der modernen theoretischen Medizin einen so geringen Einflufs ausgeübt hat, gerade er wünscht lebhaft, dafs das Interesse an der Vaccination wieder in weite wissenschaftliche Kreise dringt. Aber ich meine, die Fassung, dafs die Revaccination nicht Immunität, sondern im Gegenteil Überempfindlichkeit schaffe, ist geeignet, die Mehrzahl der solchen speziellen theoretischen Studien zur Zeit mehr oder weniger noch fernstehenden Praktiker des Impfgeschäftes, die doch v. Pirquet auch als Mitarbeiter für eine bessere wissen-

1) Müller P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena, G. Fischer. 1904. S. 205.

schaftliche Ausbeutung des Vaccinationsprozesses gewinnen möchte, zu einer falschen Auffassung v. Pirquets so lehrreicher Beobachtungen zu verleiten.

In der Tat ist die »Frühreaktion«, eben der Ausdruck der Überempfindlichkeit, lediglich eine, sagen wir, Nebenwirkung des Immunisierungseffektes, die vor allem dem Antigen, und zwar seinem »toxischen Innenkörper« zur Last fällt. Die Frühreaktion tritt ja nur beim best immunisierten Organismus auf, der über kräftige »Lysine« verfügt und so das »Toxin« zur Wirkung kommen läfst. Der Organismus ist nicht überempfindlich gegen das Virus als solches, das er im Gegenteil prompt lysiert, er ist nur überempfindlich gegen das Endotoxin, bzw. nach v. Pirquet gegen die ungesättigte Verbindung von Toxin und Antitoxin. Es handelt sich also bei der Frühreaktion im Sinne der v. Pirquetschen Anschauungen um eine toxische Kutanreaktion.

Ich hoffe, nicht mifsverstanden zu werden: ich wende mich nicht gegen den so hochinteressanten Nachweis der Frühreaktion, sondern gegen die Bezeichnung, dafs der revaccinierte Organismus schlechtweg »überempfindlich« genannt werden soll, da eben der sowohl durch die Erstvaccination wie die Revaccination gewünschte Effekt für das Individuum, der Schutz gegen spontane Pocken, beide Male derselbe ist, nur dafs Wiederholungen der Revaccination eine toxische Nebenwirkung auf die Haut äufsern, die aber ihrerseits hohe Immunisierung (Lysine) zur Voraussetzung hat.

Ich komme nun zur Besprechung der für die eigentliche Frage der Antikörperwirkung besonders interessanten Auffassung v. Pirquets, dafs sowohl eine Produktion von Lysinen, wie auch von Antitoxinen stattfinde. Hierbei ist beachtenswert, dafs v. Pirquet zu der Annahme der Produktion von Antitoxinen — in Analogie zu seiner Auffassung von der Serumkrankheit — hauptsächlich durch seinen Erklärungsversuch der Frühreaktion gekommen ist. v. Pirquet ging von dem sehr glücklichen Gedanken aus, die Endotoxinlehre auf die Vaccination anzuwenden. Die Annahme von lytischen Antikörpern allein schien

ihm aber nicht ausreichend zur Deutung der Frühreaktion, da unmittelbar nach der Erstvaccination nur in der Hälfte der Fälle Frühreaktion besteht und erst nach einiger Zeit die Überempfindlichkeit zur Auslösung gebracht werden kann. Daher stellt v. Pirquet die weitere Hypothese auf, dafs sich aufser Lysinen auch Antitoxine bilden.

Das Charakteristische der Lehre v. Pirquets ist, dafs nicht die Resorption von Endotoxinen des Virus, sondern dafs der Zusammentritt der Antikörper mit dem Antigen es ist, was den Beginn der eigentlichen Pockenkrankheit, das erste Fieber und die Entstehung des Exanthems bedingt. Und weiterhin, wie wir vorhin gesehen haben, kommt ja auch die Frühreaktion, das Symptom der Überempfindlichkeit, durch das Zusammentreffen von Gift und Antitoxin zustande. Hier mufs ich allerdings Wolff-Eisner[1]) beipflichten, wenn er sagt: »Es widerspricht nun schon von vornherein unseren klinischen und bakteriologischen Erfahrungen, anzunehmen, dafs die Erkrankung beschleunigt und verstärkt zustande kommt, weil gegen die betreffende Krankheitsursache »Antikörper« gebildet worden sind und die Krankheit durch die Wechselwirkung der Antikörper mit dem einverleibten Stoffe bedingt sei«.

Ich möchte ferner darauf hinweisen, dafs das Verhalten der Antitoxinproduktion, wie sie nach v. Pirquet vor sich gehen müfste, sehr eigenartig ist: bei der Erstvaccination regt das »Toxin« ganz regulär eine Bildung von Antitoxinen an, die prompt in Aktion treten; diese Antitoxine verschwinden aber nicht nur relativ sehr rasch wieder, sondern bei erneuter Toxinzufuhr findet nicht, wie man erwarten sollte, eine erneute Antitoxinbildung statt, oder jedenfalls eine nur so minimale, dafs stets ungesättigte Toxin-Antitoxin-Verbindungen stattfinden, selbst wenn man die Wiederimpfung so exzessiv wiederholt, wie v. Pirquet an sich selbst.

Diese Überlegungen müssen uns die Frage nahe legen: So geistreich und konsequent die Theorie v. Pirquets durchgeführt

1) Wolff-Eisner A., Über Eiweifsimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentralbl. f. Bakt., Bd. 40, S. 378.

ist — bedürfen wir denn überhaupt so notwendig die Hilfshypothese einer Antitoxinproduktion?

Ich mufs nun gestehen, dafs mir zur Annahme einer Antitoxinbildung vorläufig kein zwingender Grund vorhanden zu sein scheint. Solange wir hier mangels tatsächlicher experimenteller Entscheidungen auf das Gebiet der Spekulation angewiesen sind, finde ich es für zweckmäfsiger, möglichst mit nicht zu sehr komplizierten Theorien auszukommen.

Halten wir uns an die tatsächlich bis jetzt festgestellten Befunde, so können wir mit Sicherheit aussagen, dafs sich im Verlauf der Variola bzw. Vaccine ein virulizider, lytischer Antikörper bildet. Für die Existenz eines antitoxischen Körpers dagegen haben wir keine experimentellen Grundlagen. Ich meine nun — ganz in Übereinstimmung mit der Auffassung von Wolff-Eisner[1]) — diese lytischen Immunkörper reichen zur Erklärung aus, besonders wenn wir eine Überlegung berücksichtigen, die v. Pirquet selbst auch bespricht, aber nicht akzeptiert.

Gehen wir von der Endotoxinlehre aus, so ist plausibel, dafs die durch lytische Immunkörper erfolgte Lösung der »Hülle« des Virus den — supponiert giftigen — »Inhalt«, das Endotoxin, frei macht. Je öfter vacciniert wird, desto lebhafter wird die Produktion der Lysine angeregt, desto schneller und konzentrierter kommt das Endotoxin zur lokalen Wirkung. Ich glaube nun allerdings doch, dafs die Überempfindlichkeit sich »im einfachen subjektiven Wortsinn« erklären läfst, ebenso wie »Löwenstein in der Tuberkulinüberempfindlichkeit nur das Gesetz der Bahnung eines Reizes erblickt«. Je öfter man die Haut mit Vaccine infiziert, desto mehr gewöhnt sie sich, in einer bestimmten Weise, durch Entzündungserscheinungen, den Reiz zu beantworten. Wenn v. Pirquet diesen Gedankengang mit der Begründung ablehnt: »Gegen den Vergleich mit einem Sinneseindruck spricht aber der objektive Effekt der Frühreaktion: es erfolgt dabei eine Abtötung des Parasiten«, so hat er selbstverständlich völlig recht, dafs »dies nicht ohne spezifische Antikörper von bestimmter

1) Wolff-Eisner A., Entgegnung auf vorstehende Bemerkung. Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 458.

biologisch-chemischer Konstitution geschieht«. Solche Immunkörper sind aber da — die Lysine, durch ihre Tätigkeit wird das giftige Endotoxin frei und aktionsfähig. Es ist ja auch nach v. Pirquets Ergebnissen die Intensität der Frühreaktion völlig abhängig von der Konzentration und Menge des verwendeten Impfstoffes, im Sinne dieser Auffassung also des durch Lyse frei werdenden Giftes.

Ich bin bei diesen Fragen länger verweilt, einmal weil überhaupt die so anregenden theoretischen Ausführungen v. Pirquets eine besonders eingehende Berücksichtigung verlangen, dann aber auch, weil wir auf diese Weise uns über die Art der Immunkörperwirkung auch auf theoretischem Wege klar werden konnten.

Wir kommen demnach zu dem Schlufs, dafs die Einführung des Variola- bzw. Vaccinevirus das Auftreten eines Antikörpers bewirkt, der lytischen, viruliziden Charakter hat. Durch Einwirkung der Lysine tritt ein Zerfall der Kontagiumsträger ein, wodurch die Endotoxine frei werden. Diese Endotoxine funktionieren beim Variola-Vaccineprozefs nach unsern bisherigen experimentellen Kenntnissen und theoretischen Vorstellungen nicht als Antigene — wie wir ja auch von den bakteriellen Endotoxinen keine Antitoxinbildung kennen; ihre Bedeutung liegt daher nicht auf immunisatorischem, sondern auf klinischem Gebiet und kann daher hier nicht weiter besprochen werden.

Wir erblicken also das Wesentliche der Immunität lediglich in der erworbenen Fähigkeit des Organismus, eingeführtes Variola-Vaccinevirus am Ort der Infektion abzutöten.

Im Sinne dieser Auffassung hängt demnach die Dauer des Pockenschutzes von der Persistenz des Vermögens ab, im gegebenen Fall virulizide Immunkörper in genügender Quantität und Qualität in Aktion treten zu lassen. Diese Eigenschaft behält der Organismus im günstigen Fall dauernd: in anderen Fällen verringert sich die parasitizide Wirkung im Lauf der Zeit, bald rascher, bald langsamer, um aber trotzdem — Ausnahmen abgerechnet — nie völlig zu verschwinden. Von welchen Faktoren es abhängt, dafs der Pockenschutz das eine Mal unverändert das ganze Leben über bleibt, andere Male aber nach-

läfst, darüber können wir vorläufig bestimmte Gründe mit Sicherheit nicht angeben. Vielleicht spielt die Virulenz des Virus die gröfste Rolle: der Schutz des Geblatterten ist bekanntlich ein intensiverer als der des Vaccinierten; dem entsprechend machte L. Voigt[1]) die Beobachtung, dafs er bei Verwendung junger, erst seit wenigen Generationen umgezüchteter Variolavaccine einen auffallend kräftigeren und nachhaltigeren Impfschutz erzielte als bei Benutzung alter, lange fortgezüchteter Vaccinestämme. Dieser Befund, der zugleich das allergröfste praktisch-hygienische Interesse erheischt, verdient eine eingehende Prüfung. Bis dahin kann ein solcher Einflufs der Virulenz nur vermutet werden.

Zum Schlufs bleibt uns noch die Besprechung einer interessanten Frage übrig: Warum dauert der Schutz gegen spontane Pocken länger als gegen kutan inseriertes Variola- oder Vaccinevirus?

Dieses Phänomen läfst meines Erachtens zwei Erklärungen zu, die vielleicht beide in Wirklichkeit je nach Umständen zu Recht bestehen. Die eine Möglichkeit ist die, dafs der quantitative Unterschied bei beiden Einführungsarten das Wesentliche ist: wenn wir mit Variola inokulieren oder mit Vaccine impfen, so bringen wir eine aufserordentlich grofse Menge virulenten Materials in eine Insertion; die Bewältigung so vieler Erreger bedarf auch einer entsprechend grofsen Menge und Wirksamkeit virulizider Schutzkörper, deren Nachbildung vielleicht einige Zeit in Anspruch nimmt, so dafs bis dahin das Virus bereits die anatomischen Veränderungen der Pustel erzeugen konnte. Bei spontaner Erkrankung dagegen ist das eindringende Virus numerisch viel geringer aggressiv, so dafs es von den Antikörpern sofort überwunden werden kann.

Oder es ist folgende andere Erklärung möglich: zu derselben Zeit, in der ein immunisierter Organismus auf kutane Insertionen wieder reagiert, bewirkt auch die spontane Variolainvasion eine Schleimhaut- (Proto-) Pustel, deren klinischer Nachweis uns nur

1) Voigt L., Impfschutz und Variolavaccine. Deutsche med. Wochenschrift 1898, S. 512.

entgeht, so dafs ihre Existenz verborgen bleibt. Ebenso wie aber die Revaccinationseffloreszenz stets einen von der Erstimpfung verschiedenen Verlauf nimmt, ebenso wie auch die Revariolisationspustel im Gegensatz zur Erstinokulation regelmäfsig lokal bleibt — ebenso tritt auch der Variolaerreger beim Immunen nicht über seine primäre Manifestation (in der Schleimhaut der Luftwege) hinaus, und das sekundäre, allgemeine Exanthem, für gewöhnlich doch das pathognomonische Zeichen der Pocken, bleibt aus: so würde also der scheinbar gesund Gebliebene eine abortive Pockenerkrankung oder richtiger gesagt, eine abortive Variolois durchgemacht haben.

Diese Auffassung, die mir sehr plausibel erscheint, ist keine aus der Luft gegriffene Hypothese; ich beziehe mich hier vielmehr auf analoge klinische Beobachtungen aus der Zeit vor der Kuhpockenimpfung. Ich meine die bei den sog. »rückfälligen Blattern« vorkommenden Abortivbläschen, auf deren Bedeutung L. Pfeiffer[1]) aufmerksam machte. Wenn in der Zeit vor Jenner z. B. eine Amme ein pockenkrankes Kind stillte, so wurden nicht selten die sog. Ammenpocken an der Brust beobachtet, zu einem Allgemeinausschlag und zu allgemeiner Erkrankung mit Fieber kam es bei der in jungen Jahren geblatterten Amme nicht. Ebenso ist die Form »Variola sine exanthemate« als Abortivform aufzufassen, als rudimentär verlaufende Variola bei einem Individuum, welches zurzeit noch von einer früheren Variolaerkrankung her eine gewisse Immunität besessen hat. Solche Formen rückfälliger Blattern sind früher häufig gewesen; sie haben für die Immunisierung dieselbe Bedeutung gehabt, welche heute für die Persistenz des vaccinalen Schutzes die Revaccination hat.

Im Lichte dieser Überlegungen hat so die wiedererwachende Empfänglichkeit des Epithels sowohl bei Vaccinierten wie bei Geblatterten nichts Auffälliges mehr. Ja überhaupt das gelegentliche Nachlassen des Impfschutzes, das beliebte Agitationsmaterial

---

1) Pfeiffer L., Die Konstanz der Vaccine. Hyg. Rundschau 1905, S. 166.

der Impfgegner, erfährt so eine wissenschaftlich-gerechte Beurteilung: erinnern wir uns der in früheren Zeiten mit Recht aufgestellten Forderung, man dürfe von der Vaccination keinen gröfseren Schutz verlangen als denjenigen, den das Überstehen der spontanen Pocken hinterläfst, so sehen wir, dafs auch bezüglich der Notwendigkeit der Nachimmunisierung zwischen Variola humana und der Vaccine kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied besteht.

So wird die theoretisch-wissenschaftliche Erforschung der Vaccineimmunität mehr und mehr eindringen in das Wesen jener segensreichen prophylaktischen Schutzmafsregel der Hygiene, deren grandiose Erfolge es dahin gebracht haben, dafs wir die verheerende Volksseuche selbst, gegen die wir Generation auf Generation immunisieren, in Deutschland eigentlich nur noch dem Namen nach kennen.

Schlufsfolgerungen.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen über den derzeitigen Stand unserer experimentellen Kenntnisse von der Vaccineimmunität fasse ich folgendermafsen zusammen:

1. Die lokale Insertion des Vaccineerregers hat nur eine lokale Manifestation und Reproduktion des Erregers zur Folge.
2. Von der Haftstelle aus bewirkt der Vaccineerreger die Entstehung der Immunität.
3. Diese Immunität ist eine histogene und erstreckt sich auf diejenigen Epithellagen, welche mit der Stelle der Pustelbildung eine ernährungsphysiologische Einheit bilden.
4. Immunität der Haut entsteht auch nach subkutaner und intravenöser Vaccinezufuhr.
5. Auch durch Injektion von Lymphe, welche eine Stunde auf 60° erwärmt wurde, kann — jedoch nicht konstant — Hautimmunität erzeugt werden.

6. Setzt man Lymphe der Dialyse durch Zellulosesäckchen in vitro aus, so erhält man ein Dialysat, dessen subkutane Injektion in manchen Fällen partielle Immunität gegen eine nachfolgende Kutanimpfung bewirkt.
7. Nach kutaner, subkutaner oder intravenöser Vaccination erscheinen im Blutserum, aber nicht regelmäfsig, Antikörper, deren Wirkung sich in einer Abtötung des Vaccinevirus äufsert.